

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Psiquiatría**



**TESIS DOCTORAL**

**Arteriosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por  
VIH: relación con el tratamiento antirretroviral**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Carmen Serna Candel**

Directores

**Jorge Matías-Guiu Guía  
Joaquín Portilla Sogorb**

**Madrid, 2016**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Psiquiatría

Programa Ciencias Biomédicas PDEE126101 - RD1393/2007



**ARTERIOSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA EN  
PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH: RELACIÓN  
CON EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Carmen Serna Candel**

Bajo la dirección de

Jorge Matías-Guiu Guía

Joaquín Portilla Sogorb

**Madrid, 2015**



A Alfredo.

A mi familia.



## **Agradecimientos**

A Jose Manuel Moltó por su generosidad en enseñarme tanto y tanta neurosonología.

A mis directores de tesis:

Jorge Matías-Guiu por haber creído en mí desde el principio y haberme acompañado y ayudado tanto en el camino profesional y personal.

Ximo Portilla, por su cercanía, profesionalidad y gran ayuda en la realización de esta tesis.

A los pacientes del estudio, por su amabilidad, disposición e interés en contribuir a la investigación de su enfermedad.

## **Financiación**

El proyecto ha recibido financiación de Fundación para la investigación y la Prevención del SIDA en España-VIII convocatoria de ayudas: Expediente: fipse24640/07; investigador colaborador. También del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS): Expediente PI07/0430; investigador colaborador.



## Abreviaturas

ACC, arteria carótida común

ACI, arteria carótida interna

BIF, bifurcación carotídea

CDC, Clasificación del *Center for diseases classification*

CHS, Cardiovascular Health Study

CT, colesterol total

CT no HDL, colesterol no HDL

FRCV, factores de riesgo cardiovascular

GIM, Grosor de íntima-media

HDLc, Colesterol HDL

HOMA-R basal, *Homeostasis model assessment of insulin resistance*, índice indirecto de resistencia insulínica

HOMA post CIGMA, test de tolerancia intravenosa a glucosa con HOMA, índice indirecto de resistencia insulínica con HOMA-R

HTA, hipertensión arterial

IAM, infarto agudo de miocardio

IC 95%, intervalo de confianza al 95%

ICC, índice cintura cadera

IMC, índice de masa corporal

ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido

ITINAN, Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido

IP, inhibidores de la proteasa

IP grupo, TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un IP potenciado

N, número de pacientes

NN grupo, terapia antirretroviral (TAR) actual basado en 2-3 ITIAN más un ITINAN y que nunca antes hayan recibido tratamiento con IP

LDLc, colesterol LDL

OR, odds ratio

PCR us, Proteína C reactiva ultrasensible

RI, resistencia insulínica

TAR, Tratamiento antirretroviral

TG, triglicéridos

VIH, Virus de inmunodeficiencia humana





# Índice

<i>Abstract</i> .....	1
Abstract (English) .....	3
Resumen .....	5
Summary .....	22

## 1. INTRODUCCIÓN 39

1.1. Infección por VIH .....	42
1.1.1. Retrovirus humanos. Virus de la inmunodeficiencia humana .....	42
1.1.2. Historia natural, clasificación y pronóstico de la enfermedad .....	45
1.1.3. Epidemiología de la infección por el VIH y mecanismos de transmisión ..	49
1.2. Tratamiento antirretroviral .....	52
1.2.1. Introducción .....	52
1.2.2. Familias de fármacos antirretrovirales .....	54
1.2.2.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) .....	54
1.2.2.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN) .....	56
1.2.2.3. Inhibidores de la proteasa (IP) .....	57
1.2.2.4. Otros fármacos antirretrovirales .....	59
1.3. Riesgo cardiovascular e infección por VIH .....	60
1.3.1. VIH y factores de riesgo cardiovascular tradicionales .....	60
1.3.2. VIH, inflamación y función endotelial .....	62
1.3.3. Alteraciones metabólicas en relación con la infección por VIH y TAR ...	63
1.3.3.1. Alteraciones en la distribución de la grasa corporal .....	63
1.3.3.2. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado .....	65

1.3.3.3. Alteraciones del metabolismo lipídico. . . . .	73
1.3.3.4. Otras alteraciones metabólicas . . . . .	74
1.3.4. Estudios de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH . . .	78
1.3.5. Enfermedad cerebrovascular y VIH . . . . .	86
1.4. Arteriosclerosis carotídea subclínica e infección por VIH . . . . .	89
1.4.1. Ecografía carotídea: Grosor de íntima-media (GIM), placas. . . . .	89
1.4.2. Significado clínico de la arteriosclerosis carotídea subclínica. . . . .	100
1.5. Arteriosclerosis carotídea subclínica e infección por VIH . . . . .	104
1.5.1. Estudios de arteriosclerosis subclínica en infección por VIH medida por ecografía carotídea . . . . .	105
1.5.2. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y arteriosclerosis subclínica . . .	108
1.5.3. Infección por VIH y arteriosclerosis subclínica. . . . .	108
1.5.4. Tratamiento antirretroviral y arteriosclerosis subclínica . . . . .	110
1.6. Conclusión y perspectivas futuras. . . . .	112
 <b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	 <b>121</b>
 <b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	 <b>125</b>
 <b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	 <b>129</b>
 <b>5. RESULTADOS</b>	 <b>149</b>
5.1. Características globales de la población a estudio . . . . .	151
5.2. Comparabilidad entre pacientes <i>naïve</i> y pacientes expuestos al tratamiento antirretroviral (TAR): Características clínicas y analíticas . . . . .	154
5.3. Análisis del grosor de íntima media (GIM) carotídeo en la población a estudio . . . . .	157

5.4. Análisis del grosor de íntima-media (GIM) en los tres segmentos carotídeos en relación al tratamiento antirretroviral (TAR): . . . . .	164
5.5. Análisis de la presencia de placa carotídea en la población a estudio . . .	166
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>207</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>241</b>
<i>Conclusions (English)</i> . . . . .	245
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>247</b>
<b>9. ANEXOS</b>	<b>287</b>
Consentimiento informado . . . . .	289
Publicaciones realizadas durante la realización de la tesis . . . . .	290



## Índice de figuras

Figura 1. Historia natural de la infección por VIH . . . . .	47
Figura 2. Imagen de ecografía en modo B: patrón de doble línea representando en grosor de íntima-media en pared de la arteria carótida común . . . . .	93
Figura 3. Ecografía en modo B mostrando la bifurcación de arteria carótida común. . . . .	94
Figura 4. Imagen ecográfica de grosor de íntima-media y placa carotídea . . . . .	97
Figura 5. Distribución de pacientes según prácticas de riesgo de adquirir la infección por VIH . . . . .	152
Figura 6. Distribución de los valores de Grosor de íntima media (GIM) máximo y de Grosor de íntima media medio en arteria carótida común (ACC) respecto al grupo de tratamiento antirretroviral: grupo <i>naïve</i> , grupo NN, grupo IP. . . . .	158
Figura 7. Relación de los valores del grosor de íntima-media carotídeo (GIM) máximo y medio con el tiempo en tratamiento antirretroviral (TAR) de los pacientes del estudio . . . . .	159
Figura 8. Valores de Grosor de íntima media máximo y medio en arteria carótida común según el tiempo en tratamiento antirretroviral (TAR), dividido en tertiles: $\leq 24$ meses, de 25 a 70 meses, $\geq 71$ meses . . . . .	160
Figura 9. Valores del grosor de íntima media carotídeo en arteria carótida común según el grupo de tratamiento de los pacientes: <i>naïve</i> vs tratamiento antirretroviral . . . . .	165
Figura 10. Presencia de placa en los pacientes del estudio respecto al tiempo en tratamiento antirretroviral dividido en tertiles: $\leq 24$ meses, de 25 a 70 meses, $\geq 71$ meses . . . . .	168
Figura 11. Prevalencia de placa carotídea por grupo de tratamiento antirretroviral: TAR vs <i>naïve</i> . . . . .	169
Figura 12. Prevalencia de placa carotídea por grupo de tratamiento antirretroviral: <i>naïve</i> , grupo NN y grupo IP. . . . .	170



## Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de la infección por VIH y criterios de la definición de SIDA para adultos y adolescentes propuesta por los <i>Centres for Disease Control and prevention</i> (I) . . . . .	48
Tabla 2. Clasificación de la infección por VIH y criterios de la definición de SIDA para adultos y adolescentes propuesta por los <i>Centres for Disease Control and prevention</i> (II). . . . .	49
Tabla 3. Criterios diagnósticos de alteraciones del metabolismo de la glucosa. . . . .	66
Tabla 4. Factores de riesgo asociados a desarrollo de resistencia insulínica y diabetes mellitus en población general y específicos de pacientes con infección por VIH. . . . .	69
Tabla 5. Incidencia y prevalencia de resistencia insulínica en pacientes con infección por VIH. . . . .	71
Tabla 6. Principales factores de riesgo cardiovascular. . . . .	80
Tabla 7. Factores de riesgo cardiovascular emergentes. . . . .	81
Tabla 8. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico, según <i>National Cholesterol Educational Program</i> (NCEP) ATP III <sup>(a)</sup> y la <i>International Diabetes Federation</i> (IDF) <sup>(b)</sup> . . . . .	83
Tabla 9. Resumen recomendaciones de valoración de GIM y placa carotídeos). . . . .	92
Tabla 10. Estudios transversales positivos de arteriosclerosis subclínica en pacientes con infección por VIH . . . . .	114
Tabla 11. Estudios transversales negativos de arteriosclerosis subclínica en pacientes con infección por VIH . . . . .	116
Tabla 12. Estudios longitudinales de arteriosclerosis subclínica en pacientes con infección por VIH. . . . .	118
Tabla 13. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio (n=93). . . . .	172
13A. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas . . . . .	172
13B. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio: variables relacionadas con la infección por VIH . . . . .	173



13C. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio: variables en relación al tratamiento antirretroviral. . . . .	173
Tabla 14. Medidas del grosor de íntima-media (GIM) en los tres segmentos explorados de arteria carótida (arteria carótida común (ACC), bifurcación carotídea y arteria carótida interna (ACI)) derecha, izquierda y medida bilateral en la población a estudio . . . . .	174
Tabla 15. Comparabilidad de medidas de grosor de íntima media (GIM) en arteria carótida derecha e izquierda en valores apareados en los tres segmentos explorados (arteria carótida común (ACC), bifurcación carotídea y arteria carótida interna (ACI)) . . . . .	174
Tabla 16. Presencia de placa arteriosclerótica en arterias carótidas y sus características en la población estudiada . . . . .	175
Tabla 17. Características clínicas de pacientes en tratamiento antirretroviral (TAR) y pacientes <i>naïve</i> . . . . .	176
17A. Características clínicas de pacientes en TAR vs pacientes <i>naïve</i> : variables de riesgo cardiovascular y metabólicas . . . . .	176
17B. Características clínicas de pacientes en TAR vs pacientes <i>naïve</i> : variables relacionadas con la infección por VIH . . . . .	177
Tabla 18. Características clínicas de los pacientes <i>naïve</i> , pacientes del grupo no nucleósido (NN) y pacientes del grupo inhibidores de la proteasa (IP). . . . .	178
18A. Características clínicas pacientes <i>naïve</i> , pacientes grupo NN y pacientes grupo IP: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas. . . . .	178
18B. Características clínicas pacientes <i>naïve</i> , pacientes grupo NN y pacientes grupo IP: variables relacionadas con la infección por VIH . . . . .	180
18C. Características clínicas pacientes <i>naïve</i> , pacientes grupo NN y pacientes grupo IP: variables en relación al tratamiento antirretroviral . . . . .	180
Tabla 19. Correlación con grosor de íntima-media máximo (GIM max) y grosor de íntima-media medio (GIM medio) en arteria carótida común (ACC) de variables de riesgo cardiovascular y metabólicas, variables de infección por VIH, variables asociadas al TAR y características de placa. . . . .	181
19A. Correlación con GIM max y GIM medio en ACC: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas. . . . .	181

19B. Correlación con GIM max y GIM medio en ACC: variables relacionadas con la infección por VIH . . . . .	182
19C. Correlación con GIM max y GIM medio en ACC: variables en relación al tratamiento antirretroviral . . . . .	183
19D. Correlación con GIM max y GIM medio en ACC: presencia de placa y sus características . . . . .	183
Tabla 20. Correlación del tipo y tiempo de tratamiento antirretroviral (TAR) con el grosor de íntima-media máximo (GIM max) y medio (GIM medio) en arteria carótida común (ACC) . . . . .	184
Tabla 21. Análisis multivariante de regresión lineal múltiple: variable dependiente GIM máximo y medio en arteria carótida común . . . . .	186
21A. Análisis para GIM máximo . . . . .	186
21B. Análisis para GIM medio. . . . .	186
Tabla 22. Correlación con grosor de íntima-media máximo (GIM max) y grosor de íntima-media medio (GIM medio) en bifurcación carotídea (BIF) de variables de riesgo cardiovascular y metabólicas, variables de infección por VIH, variables asociadas al tratamiento antirretroviral (TAR) y características de placa. . . . .	187
22A. Correlación con GIM max y GIM medio en BIF: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas. . . . .	187
22B. Correlación con GIM max y GIM medio en BIF: variables relacionadas con la infección por VIH . . . . .	188
22C. Correlación con GIM max y GIM medio en BIF: variables en relación al tratamiento antirretroviral . . . . .	189
22D. Correlación con GIM max y GIM medio en BIF: presencia de placa y sus características . . . . .	189
Tabla 23. Correlación del tipo y tiempo de tratamiento antirretroviral con el grosor de íntima-media (GIM) en bifurcación carotídea (BIF). . . . .	190
Tabla 24. Correlación con grosor de íntima-media máximo (GIM max) y grosor de íntima-media medio (GIM medio) en arteria carótida interna (ACI) de variables de riesgo cardiovascular y metabólicas, variables de infección por VIH, variables asociadas al tratamiento antirretroviral (TAR) y características de placa. . . . .	192

24A. Correlación con GIM max y GIM medio en ACI: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas. . . . .	192
24B. Correlación con GIM max y GIM medio en ACI: variables relacionadas con la infección por VIH . . . . .	193
24C. Correlación con GIM max y GIM medio en ACI: variables en relación al tratamiento antirretroviral . . . . .	194
24D. Correlación con GIM max y GIM medio en ACI: presencia de placa y sus características . . . . .	194
Tabla 25. Correlación del tipo y tiempo de tratamiento antirretroviral (TAR) con el grosor de íntima-media (GIM) en arteria carótida interna (ACI) . . . . .	195
Tabla 26. Valores de grosor de íntima-media (GIM) en arteria carótida derecha, en arteria carótida izquierda y valor de GIM bilateral media de ambas arterias carótidas en los tres segmentos explorados (arteria carótida común, bifurcación y arteria carótida interna): Comparación grupo en tratamiento antirretroviral (TAR) versus grupo <i>naïve</i> . . . . .	197
Tabla 27. Valores de grosor de íntima-media (GIM) en arteria carótida derecha, en arteria carótida izquierda y valor de GIM bilateral media de ambas arterias carótidas en los tres segmentos explorados (arteria carótida común, bifurcación y arteria carótida interna): en los tres grupos de tratamiento: <i>naïve</i> , grupo no nucleósido (NN) y grupo inhibidores de la proteasa (IP) . . . . .	198
Tabla 28. Correlación con presencia de placa carotídea de variables de riesgo cardiovascular y metabólicas, variables de infección por VIH, variables asociadas al tratamiento antirretroviral y relación con el grosor de íntima-media carotídeo. . . . .	199
28A. Correlación con presencia de placa carotídea: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas. . . . .	199
28B. Correlación con presencia de placa carotídea: variables relacionadas con la infección por VIH . . . . .	200
28C. Correlación con presencia de placa carotídea: variables en relación al TAR . . . . .	201
28D. Correlación con presencia de placa carotídea: relación de la presencia de placa carotídea con el grosor de íntima media. . . . .	201
Tabla 29. Correlación del tipo y tiempo de tratamiento antirretroviral con presencia de placa carotídea . . . . .	202

Tabla 30. Presencia de placa y sus características en arteria carótida: Comparación entre pacientes en tratamiento antirretroviral y pacientes <i>naïve</i> . . . . .	204
Tabla 31. Presencia de placa y sus características en arteria carótida: Comparación entre los tres grupos de tratamiento: <i>naïve</i> , grupo no nucleósido (NN) y grupo de inhibidores de la proteasa (IP) . . . . .	205
Tabla 32. Análisis multivariante: variable dependiente presencia de placa . . . . .	206



## ***Abstract***

La infección por VIH asocia un riesgo cardiovascular elevado por elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en esta población, por la propia infección por VIH y por las alteraciones metabólicas asociadas a la propia infección por VIH y al tratamiento antirretroviral (TAR). La arteriosclerosis carotídea subclínica es un reconocido marcador de riesgo cardiovascular.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal incluyendo varones no diabéticos con infección por VIH a partir de 18 años, clasificados de acuerdo al grupo de tratamiento: grupo *Naïve* y grupo en TAR. Los pacientes del grupo TAR se dividían en grupo IP, tratado con inhibidores de la proteasa (IP) y grupo NN, grupo tratado con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos que nunca estuvo expuesto a IP. Los dos grupos en TAR estaban en tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Se evaluó por ecografía la presencia de arteriosclerosis carotídea subclínica, como aumento del grosor de íntima media (GIM) y presencia de placa carotídea, y se observó la relación con los factores de riesgo cardiovascular y metabólicos y su relación con el TAR.

**Resultados:** Se incluyeron 93 varones con edad media  $42,2 \pm 8,2$  años, mediana de tiempo de infección por VIH 6,6[2,9-12,4] años, mediana del tiempo total de exposición a TAR 59 [33-104,5] meses. El grupo *naïve* lo constituían 16 pacientes y el grupo en TAR 77 pacientes: 37 en el grupo NN y 40 en el grupo IP. Las variables asociadas de forma significativa a GIM máximo y medio en ACC fueron la edad, los años/paquete, la obesidad, la hiperglucemia basal en ayunas, HbA1c, los índices de insulínresistencia, la escala de Framingham, los años de evolución de la infección por VIH. El GIM medio se asoció de forma proporcional a presencia de síndrome metabólico, niveles de proteína C reactiva ultrasensible e insuficiencia de vitamina D e inversamente proporcional a la carga viral. En bifurcación carotídea, se asoció a la edad, escala de Framingham, obesidad y lipodistrofia. En ACC el GIM máximo en el grupo en TAR y en el grupo *naïve* fue respectivamente de  $0,776 \pm 0,142$  mm y de  $0,712 \pm 0,087$  mm ( $p = 0,091$ ); y el GIM medio  $0,629 \pm 0,109$  mm y de  $0,565 \pm 0,072$  mm

(p 0,026). Comparando los tres grupos de tratamiento: *naïve*, grupo NN y grupo IP, la media del GIM máximo en ACC fue respectivamente  $0,712 \pm 0,087$  mm,  $0,758 \pm 0,114$  mm, y  $0,792 \pm 0,164$  mm (p 0,127, NN-*naïve* 0,328; IP-NN 0,624; IP-*naïve* 0,064) y para GIM medio en ACC  $0,565 \pm 0,072$  mm,  $0,612 \pm 0,077$  mm, y  $0,645 \pm 0,132$  mm (p 0,032; NN-*naïve* 0,117; IP-NN 0,434; IP-*naïve* 0,015). Las medias de GIM carotídeo en ACC por tiempo de exposición al TAR (en tertiles) fueron: primer tercil (<25 meses de exposición al TAR), GIM máximo  $0,703 \pm 0,080$  mm y GIM medio  $0,569 \pm 0,069$  mm; segundo tercil (25-70 meses), GIM máximo  $0,764 \pm 0,136$  mm y GIM medio  $0,620 \pm 0,112$  mm; tercer tercil ( $\geq 71$  meses), GIM máximo  $0,827 \pm 0,155$  mm y GIM medio  $0,666 \pm 0,112$  mm (p0,001). La prevalencia de placa carotídea fue del 26,9%, se asoció a la edad, los años/paquete, la obesidad, triglicéridos, GIM, síndrome metabólico, insulinresistencia, escala de Framingham y tiempo de evolución de la infección por VIH. El 96% de pacientes que presentaban placa carotídea pertenecían al grupo en TAR (*odds ratio* (OR) 6,8 [IC 95% 0,8-54,4], p 0,06), y el 4% al grupo *naïve* (OR 1). De los pacientes en TAR con placa: un 60% pertenecían al grupo IP (OR grupo IP 9 [IC95% 1,07-75,2]) y un 36% al grupo NN (OR grupo NN 4,8 [IC95% 0,5-41,7] p 0,033). La mediana de tiempo de exposición a TAR en los pacientes con placa fue de 78 meses frente a 36 meses en los pacientes sin placa (p 0,001). La OR de presentar una placa a partir del segundo tercil de tiempo de exposición al TAR (25-70m) fue 8,8 [IC95% 0,8-96,8] y a partir del tercer tercil ( $\geq 71$  meses) 9,1 [IC95% 0,9-92,6] p 0,059

**Conclusiones:** El TAR y la exposición crónica al mismo, sobre todo a partir de 71 meses de exposición, se asocian a mayor arteriosclerosis carotídea.

## Abstract (English)

HIV infection is associated with increased cardiovascular risk by high prevalence of cardiovascular risk factors in this population, HIV infection itself and metabolic alterations associated with HIV infection and antiretroviral treatment (ART). Subclinical carotid atherosclerosis is a recognized marker of cardiovascular risk.

**Methods:** A cross-sectional study including non-diabetic HIV-male over 18 years old, classified according to treatment group: *Naïve* group and *ART* group. ART patients were divided into *PI group*, treated with protease inhibitors (PI) and *NN group*, treated with inhibitors of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor never exposed to PI. The two groups were treated nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Presence of subclinical carotid atherosclerosis was assessed by ultrasound, as increased intima-media thickness (IMT) in carotid artery and presence of carotid plaque, and factors related to cardiovascular and metabolic risk and its relationship with ART was observed.

**Results:** We included 93 men with a mean age  $42.2 \pm 8.2$  years, median time of HIV infection 6.6 [2.9 to 12.4] years, median ART exposure time 59 [33-104.5] months. *Naïve*-group 16 patients, ART-group 77 patients: NN-group 37 and PI-group 40 patients. Variables significantly associated with maximum and mean IMT in common carotid artery (CCA) were age, smoking, obesity, fasting hyperglycemia, HbA1c, insulinresistance index, Framingham risk score, years of HIV infection. Mean carotid IMT was associated to metabolic syndrome, levels of highsensitive C-reactive protein and Vitamin D insufficiency and inversely proportional to the viral load. In carotid bifurcation, it was associated with age, Framingham risk score, obesity and lipodystrophy. In CCA maximum IMT in TAR- and *naïve*-group was respectively  $0.776 \pm 0.142$  mm and  $0.712 \pm 0.087$  mm ( $p$  0.091) and mean IMT  $0.629 \pm 0.109$  mm and  $0.565 \pm 0.072$  mm ( $p$  0.026). Comparing *naïve*-, NN- and PI-group maximum IMT in ACC was respectively  $0.712 \pm 0.087$  mm,  $0.758 \pm 0.114$  mm and  $0.792 \pm 0.164$  mm ( $p$  0.127 (0.328 NN-*naïve*; IP- NN 0.624; IP-*naïve* 0.064)) and mean IMT  $0.565 \pm 0.072$  mm,  $0.612 \pm 0.077$  mm, and  $0.645 \pm 0.132$  mm ( $p$  0.032 (NN-*naïve* 0.117;



0.434 IP-NN, IP-*naïve* 0.015)). Mean IMT in ACC by time of ART-exposure (tertiles) were: first tertile (<25 months of ART exposure), maximum IMT 0.703±0.080 mm and mean IMT 0.569±0.069 mm; second tertile (25-70 months), maximum IMT 0.764±0.136mm and mean IMT 0.620±0.112mm; third tertile (≥71 months), maximum IMT 0.827±0.155 mm and mean IMT 0.666±0.112mm (p 0.001). Prevalence of carotid plaque was 26.9%, was associated with age, smoking, obesity, levels of triglycerides, IMT, metabolic syndrome, insulin resistance, Framingham risk score and years of HIV infection. 96% of patients with carotid plaque belonged to ART-group (*odds ratio* (OR) 6.8 [95% CI 0.8 to 54.4], p 0.06), and 4% to the *naïve*-group (OR 1). Of ART patients with carotid plaque: 60% belonged to the PI-group (OR PI-group 9[95% CI 1.07 to 75.2]) and 36% to the NN-group (OR NN-group 4.8 [95% CI 0.5-41.7] p 0.033). Median time of ART-exposure in patients with plaque was 78 months versus 36 months in patients without plaque (p 0.001); in tertiles of ART-exposure: OR of presenting a plaque from second tertile of ART exposure (25-70m) was 8.8 [95% CI 0.8 to 96.8] and from third tertile (≥71 months) 9.1 [95% CI 0.9 to 92.6] p 0.059.

**Conclusions:** ART and chronic exposure to it, especially after 71 months of exposure, are associated with increased carotid atherosclerosis.

## **Resumen**

### **Arteriosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por VIH: Relación con el tratamiento antirretroviral.**

## **Introducción**

El TAR (TAR) de alta eficacia ha modificado considerablemente el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con una mayor supervivencia y mejoría en la calidad de vida (Sabin CA, 2013).

Se ha observado una prevalencia elevada de alteraciones metabólicas y factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con infección por VIH, sobre todo en aquellos que reciben TAR y en los pacientes que reciben inhibidores de la proteasa (IP). Por otra parte se ha comunicado un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, en relación con el TAR y con la propia infección por VIH (Islam FM, 2012).

La arteriosclerosis carotídea subclínica medida por ecografía es una forma de evaluar la carga de arteriosclerosis asintomática, engloba el grosor de íntima-media (GIM) y la presencia de placas arterioscleróticas tanto no estenosantes como estenosantes mayores al 50% (estas últimas consideradas equivalentes de riesgo cardiovascular de enfermedad coronaria) y es considerada un marcador subrogado de riesgo cardiovascular (Vlachopoulos C, 2015). La evaluación de la arteriosclerosis carotídea subclínica en población con infección por VIH puede contribuir a estratificar y ajustar el riesgo cardiovascular de estos pacientes que se considera aumentado por la propia infección y por el indispensable TAR. La infección por VIH y el TAR se asocian a mayor arteriosclerosis subclínica carotídea medida por ecografía aunque existe cierta controversia entre estudios debida principalmente a la heterogeneidad entre ellos (Stein JH, 2014).

## Hipótesis y objetivos

Hipótesis: Los pacientes con infección por VIH del estudio presentarán una elevada frecuencia de factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, insulinresistencia e hipogonadismo y su frecuencia se asocia a un mayor grado de arteriosclerosis subclínica carotídea. Independientemente de lo indicado, la presencia de TAR se asociará a arteriosclerosis carotídea subclínica carotídea: asociará mayores valores de GIM carotídeo y la presencia de placa carotídea será más frecuente en el grupo en TAR. Los inhibidores de la proteasa (IP) se asociarán a mayor arteriosclerosis carotídea subclínica que el resto del TAR asociados a mayor GIM y mayor presencia de placa carotídea.

Objetivos: Los objetivos del estudio son evaluar la prevalencia de arteriosclerosis subclínica carotídea, medida por ecografía como GIM y placas carotídeas, en una población de varones con infección por VIH bien seleccionada, su relación con los factores de riesgo cardiovascular y factores metabólicos, los factores asociados a infección por VIH y con el TAR que recibe el paciente.

## Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional transversal en la unidad de enfermedades infecciosas de un hospital terciario. El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica local. Se incluyeron varones con infección por VIH con edad  $\geq 18$  años en seguimiento en la unidad si eran *naïve* al TAR o en el mismo TAR efectivo (carga viral menor a 50 copias ARN/mL) durante los seis meses previos. Se incluyeron pacientes con TAR actual basado en 2-3 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleosidos (ITIAN) más un IP potenciado (lopinavir/ritonavir; fosamprenavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tripanavir/ritonavir), o con TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) y que nunca antes hubieran recibido tratamiento con IP. Se excluyeron pacientes con coinfección por virus de la hepatitis C, enfermedad activa definitiva de SIDA, diabetes mellitus, hipoglucemiantes

(secretagogos o insulinsensibilizantes) u hormona de crecimiento, que interfieran en la homeostasis de la insulina; tratamiento concomitante con fármacos que pudiesen disminuir los niveles de testosterona plasmática. El consumo activo de drogas, enfermedad psiquiátrica o déficit cognitivo que imposibilitara la comprensión del estudio, seguimiento irregular o incumplimiento terapéutico se consideraron también criterios de exclusión. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado del estudio.

**Variables resultado:** Presencia de arteriosclerosis carotídea subclínica medida por ecografía como GIM medio y GIM máximo en arteria carótida y presencia de placa carotídea.

Descripción de la metodología del estudio ecográfico carotídeo: El estudio neurovascular se realizó mediante un ecógrafo HITACHI EUB4500 HV, utilizando la sonda lineal de 7 MHz, por un neurólogo con capacitación específica, ciego a la historia clínica y grupo de tratamiento del paciente. El protocolo de estudio seguía las recomendaciones internacionales (Stein JH, 2008; Touboul PJ, 2012). Se realizaba primero una evaluación del eje carotídeo en “modo B” y “modo-power” en el plano axial y después se evaluaba el eje carotídeo en “modo B” en el plano longitudinal. En cada segmento se medía el GIM carotídeo en la pared posterior, en diástole, de forma semiautomática, en una región libre de placa. El GIM es un patrón formado por dos líneas paralelas: la primera línea ecogénica de la pared posterior representa la interfaz luz del vaso-capa íntima y la segunda línea la interfaz capa media-capa adventicia. Se recogía por separado el valor en milímetros de GIM máximo y medio de arteria carótida común (ACC), bifurcación carotídea y arteria carótida interna (ACI) del lado derecho e izquierdo, y se realizaba la media del valor de las mediciones en cada lado. El GIM máximo es el punto de GIM máximo de la región de pared seleccionada, y el valor del GIM medio, la media de los valores de GIM de toda la región seleccionada. Se evaluaban también los segmentos en busca de placas de ateroma. Se define placa como una estructura focal en la pared interna del vaso que invade la luz arterial al menos 0,5 mm o un 50% del valor del GIM que la rodea, o que muestra un valor de GIM mayor a 1,5 mm (Touboul PJ, 2012). Se identificaban todas las placas de cada paciente y se recogían las características de cada una: localización de cada placa: ACC, bifurcación, o ACI; número total de placas, longitud de

placa, medida en el plano longitudinal, grosor de placa, área de placa en la imagen en dos dimensiones, tipo de placa según ecogenicidad, área total de placa y el grosor total de placa.

### **Variables explicativas**

Socio-demográficas y estilo de vida: consumo de tabaco y años-paquete de exposición, consumo de alcohol y actividad física.

Variables de riesgo cardiovascular: Factores clásicos: edad, historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, tabaquismo, hipertensión arterial, perfil lipídico basal: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, índice cintura-cadera (ICC), índice de masa corporal (IMC). Factores emergentes: colesterol no HDL, triglicéridos, hipogonadismo: su presencia fue valorada mediante la medición de testosterona total (TT); se definió como un valor inferior al límite de normalidad de nuestro laboratorio (TT < 3 ng/mL), síndrome metabólico, 25(OH) vitamina D, PCR ultrasensible.

Factores relacionados con el metabolismo de la glucosa: glucemia plasmática basal, alteración de la glucemia basal en ayunas, hemoglobina glicosilada, test HOMA basal (HOMA-R, *homeostasis model assessment of insulin resistance*, índice indirecto de resistencia insulínica) y HOMA post CIGMA (HOMA tras sobrecarga de glucosa (HOMA 2h post CIGMA, continuous infusion of glucose with model assessment), que es un test de tolerancia intravenosa a la glucosa con HOMA-R. Un mayor CIGMA-HOMA-R denota menor sensibilidad a la insulina. La insulinresistencia se definió como HOMA-R  $\geq 3,8$  y/o insulina basal  $\geq 16,7$  microU/mL.

Se evaluó el riesgo cardiovascular a 10 años mediante la escala de Framingham, utilizando el Framingham Risk score. Dado que eran pacientes jóvenes con bajo riesgo se clasificó la escala como menor a 5% de riesgo cardiovascular a 10 años(bajo riesgo), de 5 a 10% (riesgo bajo-intermedio) y >10% (riesgo intermedio-alto). Se evaluó la presencia de arteriopatía periférica medida con el índice tobillo-brazo. Se consideró patológico un ITB menor a 0,9.

Variables relacionadas con la Infección por VIH: práctica de riesgo, nadir y recuento actual de linfocitos CD4+ (células/ $\mu$ L y porcentaje), CVP-VIH (copias ARN/ml, Unidades logarítmicas; límite inferior de detección 40 copias/mL); años de evolución de la infección por VIH, estadio clínico, presencia de lipodistrofia.

Variables relacionadas con el TAR: los pacientes fueron clasificados en 2 grupos, según su historia de TAR, naive para TAR (Grupo *naïve*), y en TAR (Grupo TAR). El grupo TAR se subdividía en pacientes en TAR actual con un IP potenciado (Grupo IP), o TAR actual basado en ITIAN e ITINAN y que nunca antes hayan recibido tratamiento con IP (Grupo NN). Se registró la medicación actual, empleo pasado de otros tratamientos antirretrovirales y tiempo de exposición a los mismos. La exposición a TAR se midió en meses totales de exposición a TAR y en tertiles de tiempo de exposición a TAR (primer tercil,  $\leq 24$  meses de exposición a TAR, segundo tercil, 25-70 meses y tercer tercil  $\geq 71$  meses). La exposición en meses a IP y a ITINAN se midió como meses totales de exposición. La exposición a ITIAN se midió como sumatorio de exposición a ITIAN, es decir la suma de los meses de exposición a cada ITIAN por separado.

### **Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar (DE) y, las variables que no siguen una distribución normal se expresan con mediana y rango intercuartílico (RIC).

Comparación entre pacientes *naïve* y pacientes expuestos al TAR: Se evaluó la asociación entre variables cualitativas y los dos grupos de estudio mediante el test de Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher. Para variables cuantitativas de distribución normal se utilizó la prueba t de Student; si distribución no normal el test no paramétrico U- de Mann Whitney.

Comparación del grupo no nucleósido (NN) vs grupo de inhibidores de la proteasa (IP) vs grupo *naïve*: Se evaluó asociación entre variables cualitativas y grupos de estudio mediante el test de Ji-cuadrado. Para variables cuantitativas de distribución normal se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) de un factor. Para variables cuantitativas de distribución no normal

se realizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. Si había diferencias significativas entre los tres grupos se realizaron comparaciones dos a dos mediante el test U-de Mann Whitney.

Variables relacionadas con el grosor de íntima-media (GIM) carotídeo: Para variables independientes categóricas dicotómicas se empleó la prueba T de student, para variables de más de dos categorías se utilizó el ANOVA. Se estudió la relación lineal entre GIM y variables continuas mediante el coeficiente de correlación paramétrico de Pearson si ambas variables se ajustan a una distribución normal o el test no paramétrico Rho de Spearman si alguna no se ajusta a dicha distribución. Como análisis multivariante se construyó un modelo explicativo de regresión lineal múltiple. La variable dependiente es el valor de GIM carotídeo y como variable independiente fundamental el grupo de tratamiento, así como el tiempo de TAR dividido en tertiles. Como variables independientes de confusión se tuvieron en cuenta todos aquellos factores (factores cardiovascular y metabólicos, y variables relacionadas con el VIH) que no se distribuyeran de manera homogénea ( $p < 0,05$ ) y/o fueran clínicamente relevantes entre los dos grupos de estudio (grupo *naïve* vs grupo expuesto a TAR).

Variables relacionadas con la presencia de placa: Se evaluó la asociación entre variables cualitativas y la presencia de placa mediante el test de Ji-cuadrado. Para las variables cuantitativas de distribución normal se utilizó la prueba t de Student y para las de distribución no normal el test no paramétrico U- de Mann Whitney. Como análisis multivariante se construyó un modelo explicativo de regresión logística múltiple. La variable dependiente dicotómica es la presencia de placa carotídea y como variable independiente fundamental el grupo de tratamiento, así como el tiempo en TAR dividido en tertiles. Se presentan los *odds ratio* ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error a menor a 0,05. El paquete estadístico para el análisis fue SPSS v15.0.

## Resultados

### Características globales de la población a estudio

Se incluyeron 93 varones con edad media  $42,2 \pm 8,2$  años, mediana de tiempo de infección por VIH 6,6[2,9-12,4] años, mediana nadir de CD4+ 206 cels/mm<sup>3</sup>, mediana del tiempo total de TAR 59 [33-104,5] meses. El 61,3% fumadores activos, 18,3% eran hipertensos, el 34% tenían hipercolesterolemia (colesterol total >200 mg/mL), el 23,7% síndrome metabólico y un 32,6% alteración de glucemia basal en ayunas. El 13,5% presentaban hipogonadismo y el 10% insulinresistencia. El grupo *naïve* lo constituían 16 pacientes y el grupo en TAR 77 pacientes: 37 en el grupo NN y 40 en el grupo IP.

### Comparabilidad entre pacientes *naïve* y pacientes en TAR

Los pacientes en TAR eran significativamente de mayor edad, con mayor tiempo de infección por VIH, presentaban menor nadir CD4, mayores valores de índice cintura-cadera, glucemia basal, colesterol total y triglicéridos. También mayores medidas de insulinresistencia (valores mayores de HOMA R y HOMA post CIGMA) y menores valores de vitamina D.

### Análisis del GIM carotídeo en la población a estudio

#### GIM y variables de riesgo cardiovascular y metabólicas

Las variables de riesgo cardiovascular y metabólicas asociadas de forma significativa a GIM máximo y medio en ACC fueron la edad, los años/paquete, el IMC, el ICC, la hiperglucemia basal en ayunas, HbA1c, el HOMA basal y post CIGMA y la escala de Framingham. La presencia de síndrome metabólico, la PCR us y la insuficiencia de vitamina D asociaron significativamente mayor GIM medio. En bifurcación carotídea, la edad, la escala de Framingham y el ICC se asociaron de forma significativa a GIM máximo y GIM medio. En ACI no se observó ninguna asociación clínicamente relevante con el GIM carotídeo.



### GIM y variables relacionadas con la infección por VIH

Los años de evolución de la infección por VIH se asociaron de forma significativa a mayor GIM máximo y medio en ACC y bifurcación. La carga viral se relacionó de forma inversamente proporcional a GIM medio en ACC. Tener una carga viral indetectable asoció de forma significativa mayor GIM medio. La presencia de lipodistrofia asoció de forma significativa valores mayores de GIM máximo y medio en ACC y a mayor GIM medio en bifurcación. El estadio CDC se asociaba de forma significativa a mayor GIM máximo en ACI.

### GIM y variables en relación al tratamiento antirretroviral (TAR)

#### *Relación entre GIM carotídeo y grupo de tratamiento, naïve vs TAR y entre grupos de TAR*

En ACC el GIM máximo fue de  $0,776 \pm 0,142$  mm en el grupo TAR y de  $0,712 \pm 0,087$  mm en el grupo *naïve* ( $p$  0,091); y el GIM medio fue de  $0,629 \pm 0,109$  mm en el grupo TAR y de  $0,565 \pm 0,072$  mm en el grupo *naïve* ( $p$  0,026). En bifurcación el GIM máximo fue  $0,872 \pm 0,152$  mm en el grupo TAR y  $0,823 \pm 0,163$  mm en el grupo *naïve* ( $p$  0,271) y el GIM medio fue  $0,677 \pm 0,113$  mm en el grupo TAR y  $0,604 \pm 0,133$  mm en el grupo *naïve* ( $p$  0,032). En ACI el GIM máximo fue  $0,718 \pm 0,138$  mm en el grupo TAR y  $0,723 \pm 0,234$  mm en el grupo *naïve* ( $p$  0,939) y el GIM medio fue  $0,569 \pm 0,106$  mm en el grupo TAR y  $0,538 \pm 0,165$  mm en el grupo *naïve* ( $p$  0,493).

Comparando los tres grupos de tratamiento: *naïve*, grupo NN y grupo IP, la media del GIM máximo en ACC fue respectivamente  $0,712 \pm 0,087$  mm,  $0,758 \pm 0,114$  mm, y  $0,792 \pm 0,164$  mm ( $p$  0,127, NN-*naïve* 0,328; IP-NN 0,624; IP-*naïve* 0,064) y para GIM medio en ACC  $0,565 \pm 0,072$  mm,  $0,612 \pm 0,077$  mm, y  $0,645 \pm 0,132$  mm ( $p$  0,032; NN-*naïve* 0,117; IP-NN 0,434; IP-*naïve* 0,015). En bifurcación carotídea, el grupo NN y el grupo IP presentaron valores mayores de GIM máximo y medio, con una tendencia a la significación para el GIM medio (NN-*naïve*  $p$  0,146 e IP-*naïve*  $p$  0,175) aunque no hubo diferencias significativas entre grupos. En ACI, No se encontraron diferencias significativas entre grupos para GIM.

El tiempo total en TAR de los pacientes del estudio se correlacionó de forma significativa con los valores de GIM en ACC y bifurcación, tanto GIM máximo como GIM medio. Las medias de GIM carotídeo en ACC por tertiles de tiempo de exposición al TAR fueron: primer tercil GIM máximo  $0,703 \pm 0,080$  mm y GIM medio  $0,569 \pm 0,069$  mm, segundo tercil GIM máximo  $0,764 \pm 0,136$  mm GIM medio  $0,620 \pm 0,112$  mm, tercer tercil GIM máximo  $0,827 \pm 0,155$  mm y GIM medio  $0,666 \pm 0,112$  mm ( $p < 0,001$ ).

*Relación del GIM carotídeo con fármacos antirretrovirales de forma individual y con el tiempo de exposición a los mismos*

La exposición a didanosina, asoció significativamente mayor GIM máximo y medio en ACC y bifurcación; la exposición a estavudina se asoció a mayor GIM máximo. La exposición a abacavir asoció valores de GIM máximo y medio mayores pero sin significación estadística. La exposición a IP (saquinavir, amprenavir, indinavir y tripanavir) asoció significativamente mayor GIM máximo y medio en ACC y bifurcación. Los pacientes en TAR actual con enfuvirtida y con tripanavir asociaron significativamente mayor GIM máximo en ACC. El tiempo acumulado de exposición a zidovudina, didanosina, estavudina, efavirenz, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, indinavir, tripanavir y ritonavir como potenciador se asoció de forma significativa a mayor GIM máximo y medio carotídeo.

Relación del GIM carotídeo con la presencia de placa

La presencia de placa se asoció de forma significativa con el GIM medido en ACC, bifurcación y ACI. El número de placas por paciente y las características de las placas (longitud, grosor y área de placa total y de la placa peor) se asociaron de forma significativa a un mayor GIM máximo y medio en ACC.

Análisis multivariante explicativo de la relación del grosor de íntima-media en arteria carótida común con el TAR

En el modelo explicativo de regresión lineal múltiple, tras evaluar las variables de riesgo cardiovascular y metabólicas y las variables dependientes de la infección por VIH desajustadas

entre grupos o que fueran clínicamente relevantes, que tuvieran un mayor efecto en la relación del grupo de tratamiento con el GIM carotídeo, observamos que el TAR produce un aumento independiente del GIM carotídeo de forma independiente a las variables desajustadas entre grupo TAR y grupo *naïve*. A partir del segundo tercil de tiempo (25-70 meses) de exposición al TAR se produce un aumento del GIM carotídeo (p 0,076). A partir del tercer tercil (>71 meses) de exposición a TAR, se produce un aumento significativo del GIM carotídeo (p 0,010).

### **Análisis de la presencia de placa en la población a estudio**

#### Prevalencia de placa carotídea en la población.

Presentaron al menos una placa carotídea 25 pacientes (26,9%). La presencia de placa se asoció a la edad, los años/paquete, el índice cintura cadera, triglicéridos, GIM, síndrome metabólico, HOMA post CIGMA y escala de Framingham. También se asoció la presencia de placa al tiempo de evolución de la infección por VIH, con una mediana de 11,9 años en esos paciente, frente a los pacientes sin presencia de placa, mediana de 5,5 años de infección por VIH (p 0,002).

#### Presencia de placa en relación al TAR.

El 96% de pacientes con placa carotídea pertenecían al grupo en TAR (*odds ratio* (OR) 6,8 [IC 95% 0,8-54,4], p 0,06), y el 4% al grupo *naïve* (OR 1). Entre los pacientes en TAR un 60% pertenecían al grupo IP y un 36% al grupo NN. El grupo NN asociaba un riesgo de presentar placa carotídea 4,8 veces mayor que el grupo *naïve* (OR grupo NN 4,8 [IC95% 0,5-41,7]) y el grupo IP 9 veces mayor que el grupo *naïve* (OR grupo IP 9 [IC95% 1,07-75,2] p 0,033).

La exposición a didanosina y estavudina y los meses de exposición a tenofovir, zidovudina, didanosina, estavudina, atazanavir, saquinavir, indinavir, tripanavir y ritonavir como potenciador se correlacionaron con presencia de placa.

Los pacientes que presentaron placa carotídea tenían mayor tiempo total de exposición a TAR, con una mediana de 78 meses, frente 36 meses en los pacientes sin presencia de placa (p 0,001). A partir de los 25 meses de TAR, el riesgo de presentar placa fue casi 6 veces mayor (OR 2º tertil (25-70 m): 5,9 [IC 95% 1,1-30,2] p 0,001) y a partir de 71 meses casi 12 veces mayor (OR 3º tertil (>71 m): 11,9 [IC 95% 2,4-59] p 0,001).

#### Análisis multivariante explicativo de presencia de placa carotídea y la relación con el TAR

Tras evaluar las variables de riesgo cardiovascular y metabólicas y las variables dependientes de la infección por VIH desajustadas entre grupos o que fueran clínicamente relevantes, que tuvieran un mayor efecto en la relación del grupo de tratamiento con la presencia de placa, se observa que el tiempo de exposición al TAR aumenta la probabilidad de presentar una placa carotídea de forma independiente con un OR de 8,8 [IC95% 0,8-96,8] a partir del segundo tertil de tiempo de exposición al TAR (25-70m) y de 9,1 [IC95% 0,9-92,6] a partir del tercer tertil de tiempo de exposición al TAR ( $\geq 71$  meses) (p 0,059).

## **Discusión**

Nuestro estudio valora la presencia de arteriosclerosis carotídea subclínica medida con ecografía como grosor de íntima-media (GIM) carotídeo en tres localizaciones (arteria carótida común, bifurcación carotídea y arteria carótida interna) y presencia de placa en pacientes varones no diabéticos con infección por VIH y su relación con el TAR. La población incluida en el estudio presentó una frecuencia elevada de factores de riesgo cardiovascular, como tabaquismo, hipertensión arterial (HTA) o dislipemia. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes, y el TAR, sobre todo el tratamiento con inhibidores de la proteasa del VIH, se asociaron a mayor arteriosclerosis carotídea subclínica. Tras ajustar por variables no compensadas entre grupos de tratamiento: TAR vs *naïve* se confirma la asociación independiente de una mayor arteriosclerosis carotídea subclínica con la exposición crónica al TAR en la población del estudio.

En cuanto al análisis de los factores cardiovasculares y metabólicos, nuestro estudio pone de manifiesto una población con infección por VIH joven con una alta prevalencia de factores de riesgo modificables, como tabaquismo, HTA, dislipemia, síndrome metabólico premórbido, hiperglucemia basal en ayunas e insulinresistencia. Muchos de estos factores se asociaron al TAR, como la dislipemia, la insuficiencia de vitamina D, la hiperglucemia basal en ayunas, la insulinresistencia o la lipodistrofia. De hecho, el grupo en TAR presentaba un mayor riesgo vascular a 10 años medido por la escala de Framingham respecto al grupo *naïve*. Estos hallazgos resaltan la importancia de un adecuado diagnóstico y tratamiento de los factores de riesgo modificables y seguimiento independiente de la infección por VIH, sobre todo en los pacientes en TAR.

Nuestro estudio confirma la asociación del GIM carotídeo y la presencia de placa con los factores de riesgo cardiovascular tradicionales en pacientes varones VIH no diabéticos. La medición del GIM en ACC fue el segmento carotídeo que mayor asociación a los factores de riesgo cardiovascular presenta, de acuerdo a los estudios previos (Polak JF, 2010).

La fuerte asociación de la arteriosclerosis subclínica carotídea con la escala de Framingham refuerza su papel como marcador subrogado de riesgo cardiovascular. La escala de Framingham es altamente predictiva de arteriosclerosis subclínica. En población con infección por VIH se ha mostrado que infraestima la presencia de arteriosclerosis carotídea subclínica (Bernal E, 2011; Serrano-Villar S, 2014) y el riesgo de eventos coronarios. En nuestro estudio, un 58,3% de los pacientes con placa presentaban un riesgo cardiovascular bajo (<10%) en la escala de Framingham por lo que se confirma esta infraestimación del riesgo en estos pacientes, todavía en mayor medida que en el estudio de Serrano-Villar y cols., en el que se demostró arteriosclerosis carotídea (GIM elevado o placa) en un 16,3% de los sujetos con riesgo bajo.

#### Asociación de arteriosclerosis carotídea con el TAR

La asociación del TAR a una mayor arteriosclerosis subclínica carotídea en población con infección por VIH es conocida y ha sido reportada en la literatura (Bernal E, 2011; Jericó C, 2006; Van Wijk JPH, 2006). El presente estudio evidencia una vez más la asociación

independiente de la arteriosclerosis subclínica medida como GIM carotídeo en arteria carótida común y placas carotídeas con la exposición al TAR. La exposición al TAR asoció también de forma significativa mayores valores de GIM en bifurcación carotídea, aunque no se pudo explicar en el análisis multivariante un efecto independiente de la exposición al TAR sobre el aumento del GIM en bifurcación. No se consiguió mostrar en el análisis univariante esta asociación con el GIM carotídeo medido en arteria carótida interna, probablemente por los problemas de medida del GIM en esa localización y por el menor número de pacientes con GIM medible en arteria carótida interna. En cuanto a la presencia de placa y su relación con el TAR, el grupo en TAR presentó un riesgo casi 7 veces mayor de presentar una placa carotídea respecto al grupo *naïve*, si bien por el tamaño muestral, el hallazgo rozó la significación estadística en el modelo explicativo multivariante. El tiempo total de exposición al TAR se asoció independientemente a arteriosclerosis carotídea subclínica con un riesgo 8 veces mayor de presentar una placa a partir de 25 meses de exposición y 9 veces a partir de 71 meses de duración de TAR. La importancia de la duración del TAR en la presencia de arteriosclerosis subclínica ya había sido reportada en estudios previos. El TAR y el uso de IP (Bernal E, 2011) durante 2 o más años (Sankatsing RR, 2009) producía un aumento relativo del GIM respecto al grupo tratado con ITINAN. Entre los pacientes en TAR, el grupo IP presentó mayor GIM carotídeo y mayor presencia de placa que el grupo NN, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Es posible que la hipertrigliceridemia que asocia moléculas LDL de pequeño tamaño que se relacionan con disfunción endotelial, y son consideradas altamente aterogénicas, la mayor duración de la infección por VIH y el mayor tiempo en TAR del grupo IP respecto al grupo NN estén relacionadas con este hallazgo. El grupo IP sí mostró mayor arteriosclerosis subclínica que el grupo *naïve* de forma significativa, con un riesgo de presentar una placa carotídea nueve veces mayor, probablemente mediada por las diferencias en la edad y el perfil metabólico. Una mayor frecuencia de arteriosclerosis subclínica en el grupo IP ha sido descrita en estudios previos (Sankatsing RR, 2009; Bernal E, 2011).

En el análisis de los fármacos antirretrovirales por separado, el tratamiento actual o acumulado con el ITIAN abacavir en nuestro estudio no asoció mayor arteriosclerosis carotídea subclínica, en contraste con la literatura previa en la que el uso reciente de abacavir conllevaba un aumento

significativo en el riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio (IAM) (D:A:D Study group, 2008; SMART, 2008). Este aumento del riesgo reportado es controvertido ya que otros estudios no encontraron esta asociación (Cerrato E, 2015). El haber estado alguna vez en tratamiento con el ITIAN didanosina y los meses de exposición a la misma se asociaron en nuestro estudio a mayor GIM en ACC y bifurcación y a la presencia de placa. Un aumento del riesgo cardiovascular con el uso reciente de didanosina fue reportado en la cohorte D.A.D. (Worm SW, 2010). Los IP potenciados y la duración de la exposición a los mismos mostraron cierta asociación con arteriosclerosis subclínica. En un análisis de la cohorte D.A.D., la exposición acumulada a determinados IP (IDV, LPV/r), se relacionó con un mayor riesgo de IAM, que no puede ser exclusivamente justificado por la dislipemia asociada (Worm SW, 2010; Islam FM, 2012). Estos fármacos por su perfil metabólico adverso tienden a evitarse en los regímenes de TAR actuales. El estudio fue realizado en el 2007, y hasta ese momento el TAR contenía fármacos con un perfil metabólico más desfavorable, como los inhibidores de la proteasa potenciados; por ello la evaluación carotídea de los pacientes tratados en ese momento arrastraría la “toxicidad” de ese TAR sobre las arterias.

Muchos estudios publicados en población con infección por VIH no han mostrado una asociación entre la infección por VIH, el TAR y la arteriosclerosis subclínica. Las diferentes características de las poblaciones a estudio, el diseño de cada estudio, el tamaño muestral, la duración del seguimiento y la heterogeneidad de protocolos de medida ecográfica son algunas de las causas.

El riesgo cardiovascular está aumentado en los pacientes con infección VIH sin TAR y en los pacientes con infección por VIH en TAR (Islam FM, 2012). Entre 1997 y 2006 se han duplicado los ingresos hospitalarios por ictus en pacientes con infección por VIH en Estados Unidos (Ovbiagele B, 2011), con un aumento de los ictus isquémicos y la edad media del ictus isquémico en esta población fue mucho menor que en población sin infección por VIH. Según las guías de práctica clínica, en población general, la medición del GIM o placas en la arteria carótida se considera razonable realizar en pacientes de riesgo intermedio de enfermedad coronaria en la detección inicial del riesgo cardiovascular (ACC/AHA Guidelines). En población con infección por VIH, con el conocido aumento del riesgo cardiovascular

asociado, parece razonable realizar un estudio ecográfico para evaluar la arteriosclerosis, no sólo dentro de estudios clínicos sino en la práctica clínica. Proponemos a nivel individual realizar un estudio neurosonológico completo, con valoración extracraneal e intracraneal del sistema carotídeo y vertebrobasilar en los pacientes con infección por VIH: 1) a partir de los 25 meses de exposición al TAR; 2) en pacientes con arteriosclerosis coronaria asintomática con múltiples factores de riesgo cardiovascular; 3) en pacientes con equivalentes de riesgo cardiovascular (arteriopatía periférica o enfermedad carotídea y aneurisma de aorta abdominal ó pacientes diabéticos); 4) pacientes que presenten historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz en un familiar de primer grado; y 5) pacientes con alteraciones moderadas-severas en un solo factor de riesgo cardiovascular que de otra forma no serían candidatos a farmacoterapia.

#### Limitaciones y fortalezas del estudio

Se trata de un estudio transversal tanto en la evaluación de los factores clínicos como para la medición de los parámetros ecográficos. Dado que los efectos de la infección por VIH y el TAR en el paciente a través de los factores de riesgo son acumulativos, lo ideal sería tener datos a lo largo del tiempo para observar su evolución y realizar una correlación longitudinal. La ausencia de grupo control sin infección por VIH sería otra limitación para evaluar el efecto de la infección por VIH. El número de pacientes incluidos y sobre todo el grupo de pacientes con infección por VIH *naïve* al TAR era más bajo que el de pacientes en TAR, ya que este tipo de pacientes en una unidad de enfermedades infecciosas especializada es menor. El diseño observacional transversal evita conclusiones definitivas sobre relación causal, pudiendo sólo mostrar asociaciones.

Nuestro estudio tiene fortalezas respecto a otros estudios. Se realizó una exhaustiva selección de pacientes, con una cuidadosa valoración del tiempo y tipo de TAR así como el análisis de cada uno de los fármacos que cada paciente llevó durante todo el tiempo de tratamiento por separado. El diseño del estudio clasifica a los pacientes en pacientes *naïve*, y pacientes en TAR. Dentro del TAR se divide a los pacientes respecto al TAR actual en grupo expuesto a IP y grupo de ITINAN nunca expuestos a IP previamente. El análisis de la exposición previa de cada paciente elimina el factor de confusión asociado a la exposición previa. La mayoría de los



estudios previos dividen a los pacientes en función de su TAR actual, que suele considerarse el último TAR estable al menos seis meses, sin tener en cuenta la exposición previa a otros tipos de TAR. Se evaluaron los factores asociados a la infección por VIH como la lipodistrofia, asociada a la insulínresistencia, que no se evalúa en muchos estudios previos. Se evaluaron los factores de riesgo cardiovascular clásicos, emergentes y alteraciones metabólicas como a insulínresistencia, medida basal y por un test dinámico y no sólo como variable cualitativa. Entre los factores metabólicos emergentes se evaluaron el hipogonadismo o la insuficiencia de vitamina D. El estudio se ha realizado por un equipo multidisciplinar incluyendo a neurólogos, endocrinos, y especialistas en medicina interna-enfermedades infecciosas. La metodología de la medición de arteriosclerosis carotídeo con ecografía se realiza de forma estandarizada y según las últimas recomendaciones publicadas.

## Conclusiones

De los resultados del presente estudio podemos concluir que los pacientes con infección por VIH analizados presentan una elevada prevalencia de arteriosclerosis carotídea subclínica. También presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular modificables: tabaquismo, hipertensión arterial, síndrome metabólico, alteración del perfil lipídico y alteración del metabolismo hidrocarbonado. La prevalencia de insuficiencia de vitamina D es también alta y debe tenerse en cuenta. La arteriosclerosis carotídea subclínica medida por ecografía como grosor de íntima-media de arteria carótida y la presencia de placa carotídea se asocian a factores de riesgo cardiovascular y a marcadores clínicos de riesgo cardiovascular como la obesidad, síndrome metabólico, PCR ultrasensible elevada y un valor superior de la escala de Framingham en la población del estudio, siendo por tanto un importante marcador subrogado de riesgo cardiovascular en la población con infección por VIH, como lo es en la población general. La exposición crónica al TAR se asocia a arteriosclerosis carotídea subclínica, sobre todo a partir de los 72 meses de TAR. Será preciso realizar las modificaciones necesarias en el tratamiento para elegir los fármacos con efectos metabólicos más favorables. El TAR con inhibidores de la proteasa potenciados comporta un mayor riesgo

de arteriosclerosis carotídea subclínica. Los resultados de nuestro estudio sugieren que las escalas de riesgo cardiovascular utilizadas en la población general infraestiman la presencia de arteriosclerosis carotídea subclínica en población con infección por VIH. La medición de arteriosclerosis carotídea subclínica mediante ecografía es una técnica no invasiva a incluir en la evaluación de los pacientes con infección por VIH en la práctica clínica diaria. En pacientes con infección por VIH con factores de riesgo cardiovascular como alteración del perfil lipídico, HTA o prediabetes, o en TAR a partir de los 25 meses de duración del mismo, sería recomendable la realización de un estudio neurosonológico completo para evaluación del riesgo individual y detección de lesiones asintomáticas.

## Summary

### **Subclinical carotid atherosclerosis in HIV patients: Relationship to antiretroviral treatment.**

## Introduction

Highly active antiretroviral treatment (ART) has greatly changed the course of human immunodeficiency virus (HIV) infection, with higher survival rates and improved quality of life (Sabin CA, 2013).

A high prevalence of metabolic abnormalities and cardiovascular risk factors has been observed in patients with HIV infection, especially in those who receive ART and in patients receiving protease inhibitors (PIs). On the other hand, an increased risk of cardiovascular disease and stroke has been reported, in relation to ART and HIV infection (Islam FM, 2012).

Subclinical carotid atherosclerosis measured by ultrasonography is a way of assessing asymptomatic atherosclerosis burden, it encompasses intima-media thickness (IMT) and the presence of atherosclerotic plaques, both without significant luminal narrowing and with stenosis greater than 50% (the latter are considered coronary heart disease risk equivalent) and it is considered a surrogate marker of cardiovascular risk (Vlachopoulos C, 2015). The assessment of subclinical carotid atherosclerosis in people with HIV infection may contribute to classifying and adjusting the cardiovascular risk in these patients, considered increased by HIV-infection and by indispensable ART. HIV infection and ART are associated with greater subclinical carotid atherosclerosis measured by ultrasound, although there is some controversy among studies mainly due to significant heterogeneity (Stein JH, 2014).

## **Hypothesis and objectives**

Hypothesis: HIV patients in the study will have a high frequency of cardiovascular risk factors such as smoking, insulin resistance and hypogonadism and its frequency will be associated with a greater degree of subclinical carotid atherosclerosis. Regardless of that stated above, presence of ART will be associated with subclinical carotid atherosclerosis: higher values of carotid IMT and a more frequent presence of carotid plaque in the ART-group. Protease inhibitors (PIs) will be associated with greater subclinical carotid atherosclerosis, with greater IMT and a greater presence of carotid plaque, than other ARTs.

Objectives: Evaluating prevalence of subclinical carotid atherosclerosis (IMT and carotid plaques) measured by ultrasonography, in a carefully selected group of HIV infected male and assessing its relationship with cardiovascular risk factors and metabolic factors, factors associated with HIV infection and with ART.

## **Material and methods**

A cross-sectional observational study was carried out at the infectious diseases unit of a tertiary hospital. The study was approved by the local clinical research ethics committee. It included HIV-male aged  $\geq 18$  years, in follow-up by the infectious diseases unit, if they were ART-naive or on stable effective ART (viral load less than 50 RNA copies/mL) in the previous six months. Inclusion criteria: patients with current ART based on 2-3 Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) plus an boosted PI (lopinavir/ritonavir; fosamprenavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tripanavir/ritonavir), or patients with current ART based on 2-3 NRTIs plus a Non-Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) and who had never received treatment with a PI before. Exclusion criteria: patients with hepatitis C virus co infection, active AIDS-defining disease, diabetes mellitus, hypoglycaemic drugs (secretagogues or those insulin-sensitizers) or growth hormone, which

interfere in the insulin-homeostasis, concomitant treatment with drugs that could reduce plasma testosterone levels. Active consumption of drugs, psychiatric disease or cognitive deficit that prevent understanding of the study, irregular follow-up or therapeutic non-compliance were also considered exclusion criteria. All patients signed study informed consent form.

**Outcome variables:** Presence of subclinical carotid atherosclerosis measured by ultrasonography as mean and maximum carotid artery IMT and presence of carotid plaque.

Description of the methodology of the carotid ultrasonography study: neurovascular study was carried out using a Hitachi EUB 4500 HV ultrasound, using the 7 MHz linear probe, by a neurologist with specific training, blind to patient's clinical history and treatment group. Study protocol followed international recommendations (Stein JH, 2008; Touboul PJ, 2012). First, carotid axis was scanned axial in "B-mode" and "power mode" and then longitudinal in "B-mode". In each carotid segment, carotid IMT was measured on far wall, during diastole, semi-automatically, in a plaque-free region. IMT is a pattern formed by two parallel lines: the first echogenic interface of the posterior wall represents the lumen-intima interface and the second line the media-adventitia interface. Maximum and mean IMT value in millimetres of common carotid artery (CCA), carotid bifurcation and internal carotid artery (ICA) was collected separately on the left and right side, and the mean value of both sides. Maximum IMT is the maximum IMT point of the selected wall region, and mean IMT value, the mean of the IMT values throughout the region of interest. Carotid segments were also scanned looking for atheroma plaques. A plaque is defined as a focal structure encroaching into the arterial lumen of at least 0.5 mm or 50% of the surrounding IMT value, or that shows an IMT value greater than 1.5 mm (Touboul PJ, 2012). Each plaque of patients were identified and characteristics of each one collected: Plaque location: CCA, bifurcation, or ICA; number of plaques, plaque length (measured on longitudinal plane), plaque thickness, plaque area in the two-dimensional image, type of plaque according to echogenicity, total plaque area and total plaque thickness.

**Explanatory variables**

Socio-demographic and lifestyle variables: tobacco consumption and exposure in pack-years, alcohol consumption and physical activity.

Cardiovascular risk variables: Classic factors: age, family history of early coronary heart disease, smoking, high blood pressure, basal lipid profile: total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, waist-hip ratio (WHR), body mass index (BMI). Emerging factors: non-HDL cholesterol, triglycerides, hypogonadism: its presence was assessed using total testosterone (TT) measurement; it was defined as a TT value under normal range of our laboratory (TT < 3 ng/mL), metabolic syndrome, 25 (OH) vitamin D and ultra-sensitive C reactive Protein (CRP).

Factors related to glucose metabolism: basal plasma glucose, alteration of basal fasting glucose, glycosylated haemoglobin (HbA1c), basal HOMA test (HOMA-R, homeostasis model assessment of insulin resistance, indirect insulin resistance index) and HOMA post CIGMA (HOMA-R after glucose overload (HOMA 2h post CIGMA, continuous infusion of glucose with model assessment), which is a test of intravenous tolerance to glucose with HOMA-R. A greater CIGMA-HOMA-R denotes lower insulin sensitivity. Insulin resistance was defined as HOMA-R  $\geq 3.8$  and/or basal insulin  $\geq 16.7$  microU/mL.

The study assessed cardiovascular risk at 10 years using the Framingham Risk Score. As patients were young with a low cardiovascular risk, the scale was classified as less than 5% of cardiovascular risk at 10 years (low risk), from 5 to 10% (low-intermediate risk) and >10% (intermediate-high risk). Presence of peripheral artery disease was assessed measured with the ankle-brachial index. An ABI of less than 0.9 was considered pathological.

Variables related to HIV Infection: practice of risk, nadir and current count of CD4+ lymphocytes (cells/ $\mu$ L and percentage), CVP-HIV (RNA copies/ml, logarithmic units; lower limit of detection 40 copies/mL); years of HIV infection, clinical stage, presence of lipodystrophy.

Variables related to ART: patients were classified into 2 groups, depending on their ART history, naive to ART (Naive group), and in ART (ART group). ART group was subdivided into current ART patients with a boosted PI (PI group), or current ART based on NRTIs and NNRTIs and who have never received PI-treatment before (NN group). Current medication was recorded, past use of other antiretroviral treatments and time exposure to them. Exposure to ART was measured in total months of ART exposure and in tertiles (first tertile,  $\leq 24$  months of ART exposure, second tertile, 25-70 months and third tertile  $\geq 71$  months). Exposure to PI and NNRTIs in months was measured as total months of exposure. Exposure to NRTIs was measured as a summation of exposure to NRTIs, i.e. sum of months of exposure to each NRTI separately.

### **Statistical analysis**

Qualitative variables are presented with their frequency distributions. Quantitative variables are presented as mean and standard deviation (SD) and, variables without a normal distribution are expressed as median and interquartile range (IQR).

Comparison between naive patients and ART patients: Association between qualitative variables and the two study groups was assessed with Chi-square test or Fisher's exact test. For quantitative variables of normal distribution Student's t-test was used; if non-normal distribution non-parametric Mann Whitney U-test was used.

Comparison of non-nucleoside (NN) group vs. protease inhibitors (PIs) group vs. *naive* group: Association between qualitative variables and study groups was assessed with Chi-square test. For quantitative variables of normal distribution a variance analysis of a factor (ANOVA) was carried out. For quantitative variables of non-normal distribution Kruskal-Wallis non-parametric test was carried out. If there were significant differences between the three groups, comparisons were made using the Mann Whitney U-test.

Variables related to carotid intima-media thickness (IMT): For dichotomous categorical independent variables, Student's t-test was used. For variables with more than two categories, ANOVA test was used. Linear relationship between IMT and continuous variables was

studied using the Pearson's parametric correlation coefficient if both variables are set to a normal distribution or the non-parametric Spearman's Rho test if one is not set to the normal distribution. As a multivariate analysis an explanatory model of multiple linear regression was constructed. The dependent variable is the carotid IMT value and as a main independent variable, treatment group, as well as ART time in tertiles. All factors (cardiovascular and metabolic factors and variables related to HIV) that were not evenly distributed ( $p < 0.05$ ) and/or which were clinically relevant to the two study groups (naive group vs. ART group) were taken into account as independent confusion variables.

Variables related to the presence of plaque: Association between qualitative variables and presence of plaque was assessed by means of the Chi-square test. For quantitative variables of normal distribution, Student's t test was used and for non-normal distribution, non-parametric Mann Whitney U-test. As a multivariate analysis an explanatory model of multiple logistic regression was constructed. The dichotomous dependent variable is the presence of carotid plaque and as a fundamental independent variable the treatment group, as well as ART time divided into tertiles. Adjusted odds ratios were presented along with their confidence intervals at 95%.

In all the hypothesis contrasts the null hypothesis was rejected with a type I error or an error of less than 0.05. SPSS V15.0 statistical package was used for the analysis.

## **Results**

### **Characteristics of the study group**

The study included 93 males with a mean age of  $42.2 \pm 8.2$  years, median HIV infection time 6.6 [2.9-12.4] years, median nadir CD4+ 206 cells/mm<sup>3</sup>, median of total ART time 59 [33-104.5] months. 61.3% were active smokers, 18.3% had hypertension, 34% hypercholesterolemia (total cholesterol >200 mg/ml), 23.7% metabolic syndrome and a 32.6% altered basal fasting glucose levels. 13.5% had hypogonadism and 10% had insulin



resistance. Naive group comprised 16 patients and ART group 77 patients: 37 belonged to NN group and 40 to PI group.

### **Comparability between *naive* patients and ART patients**

ART patients were significantly older, with a longer HIV infection time, had lower nadir CD4 cell counts, higher WHR, basal blood glucose, total cholesterol and triglyceride values. They also had higher insulin resistance measures (higher HOMA-R and HOMA post CIGMA values) and lower vitamin D values.

### **Analysis of carotid IMT in the study population**

#### IMT and metabolic and cardiovascular risk variables

The cardiovascular and metabolic risk variables associated significantly with maximum and mean IMT in CCA were age, pack-years, BMI, WHR, basal fasting hyperglycaemia, HbA1c, basal HOMA and post CIGMA HOMA and Framingham Risk score scale. Presence of metabolic syndrome, hs CRP and vitamin D insufficiency were associated significantly with greater mean IMT. In carotid bifurcation, age, Framingham Risk score scale and WHR were significantly associated with maximum and mean IMT. In ICA no clinically relevant association was observed with IMT.

#### IMT and variables related to HIV infection

HIV infection duration was associated significantly with higher maximum and mean IMT in CCA and bifurcation. Viral load was inversely correlated to mean IMT in CCA. Having an undetectable viral load was significantly associated with greater mean IMT. Presence of lipodystrophy was associated with significantly higher values of maximum and mean IMT

in CCA and greater mean IMT in bifurcation. CDC stage was significantly associated with greater maximum IMT in ICA.

#### IMT and variables in relation to antiretroviral treatment (ART)

##### *Relationship between carotid IMT and treatment group, naive vs. ART and between ART groups*

In CCA, maximum IMT was  $0.776 \pm 0.142$  mm in ART group and  $0.712 \pm 0.087$  mm in naive group (p 0.091); and mean IMT was  $0.629 \pm 0.109$  mm in ART group and  $0.565 \pm 0.072$  mm in naive group (p 0.026). In bifurcation, maximum IMT was  $0.872 \pm 0.152$  mm in ART group and  $0.823 \pm 0.163$  mm in naive group (p 0.271); and mean IMT was  $0.677 \pm 0.113$  mm in ART group and  $0.604 \pm 0.133$  mm in naive group (p 0.032). In ICA, maximum IMT was  $0.718 \pm 0.138$  mm in ART group and  $0.723 \pm 0.234$  mm in naive group (p 0.939); and mean IMT was  $0.569 \pm 0.106$  mm in ART group and  $0.538 \pm 0.165$  mm in naive group (p 0.493).

Comparing the three treatment groups: naive, NN group and PI group, mean of maximum IMT in CCA was respectively  $0.712 \pm 0.087$  mm,  $0.758 \pm 0.114$  mm and  $0.792 \pm 0.164$  mm (p 0.127, NN -naive 0.328; PI-NN 0.624; PI-naive 0.064) and for mean IMT in CCA  $0.565 \pm 0.072$  mm,  $0.612 \pm 0.077$  mm and  $0.645 \pm 0.132$  mm (p 0.032; NN -naive 0.117; PI-NN 0.434; PI-naive 0.015). In carotid bifurcation, NN group and PI group showed higher values of maximum and mean IMT, with a trend toward significance for mean IMT (NN-naive p 0.146 and PI-naive p 0.175) although there were no significant differences between groups. In ICA, no significant IMT differences were found between groups.

Time of ART exposure of the study patients correlated significantly with IMT values in CCA and bifurcation, both maximum and mean IMT. Mean carotid IMT in CCA by tertiles of time of ART exposure were: first tertile maximum IMT  $0.703 \pm 0.080$  mm and mean IMT  $0.569 \pm 0.069$  mm, second tertile maximum IMT  $0.764 \pm 0.136$  mm and mean IMT  $0.620 \pm 0.112$  mm, and third tertile maximum IMT  $0.827 \pm 0.155$  mm and mean IMT  $0.666 \pm 0.112$  mm (p 0.001).

*Relationship of carotid IMT with antiretroviral drugs individually and with exposure time to them.*

Exposure to didanosine associated significantly higher values of maximum and mean IMT in CCA and bifurcation; exposure to stavudine was associated with higher values of maximum IMT. Exposure to abacavir was associated with higher maximum and mean IMT values, but without statistical significance. Exposure to PI (saquinavir, amprenavir, indinavir and tripanavir) was associated with significantly higher values of maximum and mean IMT in CCA and bifurcation. Patients in current ART with enfuvirtida and tripanavir were significantly associated with higher maximum IMT in CCA. Accumulated exposure time to zidovudine, didanosine, stavudine, efavirenz, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir, indinavir, ritonavir as tripanavir as a booster was significantly associated with higher maximum and mean carotid IMT.

Relationship of carotid IMT with presence of plaque

Presence of plaque was significantly associated with IMT measured in CCA, bifurcation and ICA. Number of plaques per patient, and characteristics of plaques (length, thickness and total plaque and worst plaque area) were significantly associated with a higher maximum and mean IMT in CCA.

Multivariate analysis explaining the relationship of intima-media thickness in common carotid artery with ART

In the explanatory multiple linear regression model, after assessing cardiovascular and metabolic risk variables and HIV infection variables unadjusted between groups or clinically relevant variables, which have a greater effect on the relationship between treatment group and carotid IMT, it was confirmed that ART produces an independent increase of carotid IMT independently from the unadjusted variables between ART and naive groups. From second tertile (25-70 months) of ART exposure there is an increase in carotid IMT (p 0.076).

From the third tertile (>71 months) of exposure to ART there is a significant increase in carotid IMT (p 0.010).

### **Analysis of presence of plaque in the study population**

#### Prevalence of carotid plaque

25 patients presented at least one carotid plaque (26.9%). Presence of plaque was associated with age, pack-years, waist-hip ratio, triglycerides, IMT, metabolic syndrome, post CIGMA HOMA and Framingham Risk score scale. It was also associated with HIV infection duration, with a median of 11.9 years in patients with plaque, compared to patients without presence of plaque, median of 5.5 years of HIV infection duration (p 0.002).

#### Presence of carotid plaque in relation to ART

96% of patients with carotid plaque belonged to ART group (odds ratio (OR) 6.8 [CI 95% 0.8-54.4], p 0.06), and 4% to naive group (OR 1). Among TAR patients, 60% belonged to PI group and 36% to NN group. NN group had a risk of presenting a carotid plaque, 4.8 times greater than naive group (OR group NN 4.8 [CI 95% 0.5-41.7]) and PI group 9 times greater than naive group (OR PI group 9 [CI 95% 1.07-75.2] p 0.033).

Exposure to didanosine and stavudine and months of exposure to tenofovir, zidovudine, didanosine, stavudine, atazanavir saquinavir, indinavir, tripanavir and ritonavir as a booster correlated with presence of plaque.

Patients with carotid plaque had a higher ART exposure time, with a median of 78 months, versus 36 months in patients without presence of plaque (p 0.001). From 25 months of ART exposure, the risk of presenting plaque was almost 6 times higher (OR second tertile ART exposure (25-70 m): 5.9 [CI 95% 1.1-30.2] p 0.001) and from 71 months, nearly 12 times higher (OR third tertile ART exposure ( $\geq$ 71 m): 11.9 [CI 95% 2.4-59] p 0.001).

#### Multivariate explanatory analysis of presence of carotid plaque and its relationship with ART

After assessing cardiovascular and metabolic risk variables and HIV variables unadjusted between groups or clinically relevant variables, which have a greater effect on the relationship of treatment group with presence of plaque, it was confirmed that ART exposure increases the likelihood of presenting a carotid plaque independently, with an OR of 8.8 [CI 95% 0.8-96.8] from the second tertile of ART exposure (25-70 m) and 9.1 [CI 95% 0.9-92.6] from the third tertile of ART exposure ( $\geq 71$  m) ( $p$  0.059).

### **Discussion**

Our study assesses presence of subclinical carotid atherosclerosis measured with ultrasonography as carotid intima-media thickness (IMT) in three locations (common carotid artery, carotid bifurcation and internal carotid artery) and presence of plaque in non-diabetic HIV male patients and its relationship with ART. The included population presented a high frequency of cardiovascular risk factors, such as smoking, hypertension or dyslipidemia. Traditional and emerging cardiovascular risk factors and ART, specially treatment with HIV protease inhibitors, were associated with greater subclinical carotid atherosclerosis. After adjustment for variables not compensated between treatment groups: ART vs. naïve, it was confirmed the independent association of greater subclinical carotid atherosclerosis with chronic ART exposure in the study population.

As for the analysis of cardiovascular and metabolic factors, our study reveals a young HIV population with a high prevalence of modifiable risk factors, such as smoking, hypertension, dyslipidemia, premorbid metabolic syndrome, basal hyperglycemia and insulin resistance. Many of these factors were associated with ART, such as dyslipidemia, vitamin D insufficiency, basal hyperglycaemia, insulin resistance or lipodystrophy. In fact, ART group presented a greater cardiovascular risk at 10 years measured using Framingham Risk score scale compared with naive group. These findings highlight the importance of accurate diagnosis, treatment

and follow up of modifiable risk factors, independent of HIV infection, especially in patients in ART.

Our study confirms the association of carotid IMT and plaque with traditional cardiovascular risk factors in male non-diabetic HIV patients. IMT measurement in CCA was the carotid segment with a higher association with cardiovascular risk factors, according to previous studies (Polak JF, 2010).

The strong association of subclinical carotid atherosclerosis with the Framingham Risk score scale reinforces its role as surrogate a marker of cardiovascular risk. Framingham Risk Score scale is highly predictive of subclinical atherosclerosis, but in HIV population underestimates presence of subclinical carotid atherosclerosis (Bernal, 2011; Serrano-Villar S, 2014) and risk of coronary events. In our study, 58.3% of patients with carotid plaque had a low cardiovascular risk (< 10%) on the Framingham Risk Score scale, which confirms the risk underestimation in these patients, even greater in comparison to the study by Serrano-Villar et al., which showed carotid atherosclerosis (higher IMT or plaque) in 16.3% of low cardiovascular risk subjects.

#### Association of carotid atherosclerosis with ART

Association of ART with greater subclinical carotid atherosclerosis in HIV population is known and has been reported in the literature (Bernal, 2011; Jericho C, 2006; Van Wijk JPH, 2006). This study demonstrates once more an independent association between ART exposure and subclinical atherosclerosis measured as carotid IMT in common carotid artery and carotid plaques. ART exposure was also associated with significantly higher values of IMT in carotid bifurcation, but it could not be explained an independent effect of ART exposure on the IMT in carotid bifurcation in the multivariate analysis. No association between ART and higher carotid IMT measured in the internal carotid artery was found in the univariate analysis, probably due to problems in measuring IMT in that location and due to the lower number of patients with measurable IMT in internal carotid artery.

As regards to presence of plaque and its relationship with ART, ART group presented an almost 7 times greater risk of presence of a carotid plaque compared with naive group, probably due to sample size, the finding reached statistical significance in the multivariate explanatory model. Total ART exposure was associated independently to subclinical carotid atherosclerosis with an 8 times greater risk of presenting a plaque after 25 months of ART exposure and 9 times after 71 months of ART. The importance of the duration of ART exposure in the presence of subclinical atherosclerosis had already been reported in previous studies. ART and use of PIs (Bernal, 2011) for 2 or more years (Sankatsing RR, 2009) led to a relative increase in IMT with respect to the group treated with NNRTIs. Among ART patients, PI group showed higher values of carotid IMT and a more frequent plaque presence than NN group, although differences were not statistically significant. The hypertriglyceridemia (that associates small LDL molecules that are related to endothelial dysfunction, and are considered highly atherogenic), a longer HIV duration and greater ART exposure time in PI group compared to NN group are probably related to this finding. PI group showed significantly greater subclinical atherosclerosis than naive group, with a nine times higher risk of presenting a carotid plaque, probably mediated by differences in age and in metabolic profile. A higher frequency of subclinical atherosclerosis in the PI group has been described in previous studies (Sankatsing RR, 2009; Bernal E, 2011).

In the individual analysis of each antiretroviral drugs, current treatment or accumulated with the NRTI abacavir in our study did not associate greater subclinical carotid atherosclerosis, in contrast with the previous literature in which recent use of abacavir led to a significant increase in acute myocardial infarction (AMI) risk (D:A:D Study Group, 2008; SMART, 2008). This increased reported risk is controversial because other studies did not find the association (Cerrato E, 2015). In our study, treatment ever with the NRTI didanosine and months of exposure to it were associated with higher values of IMT in CCA and bifurcation and presence of plaque. An increased cardiovascular risk with recent use of didanosine was reported in D.A.D. cohort. (Worm SW, 2010). Boosted PIs and its exposure duration showed association with subclinical atherosclerosis. In an analysis of D.A.D. cohort, cumulative exposure to certain PIs (IDV, LPV/r), was associated with an increased risk of AMI, which

cannot be exclusively justified by the associated dyslipidemia (Worm SW, 2010; Islam FM, 2012). Due to their adverse metabolic profile, these drugs tend to be avoided in current ART protocols. The study was conducted in 2007, when ART contained drugs with a less favourable metabolic profile, such as boosted protease inhibitors; therefore the vascular assessment of patients treated at that time reflect the previous “toxicity” of that ART on the arteries.

Many published studies in HIV population have not shown an association between HIV infection, ART and subclinical atherosclerosis. Some causes are different population characteristics, study design, sample size, duration of follow-up and disparity between ultrasound measurement protocols.

Cardiovascular risk is increased in HIV patients without ART and in HIV patients in ART (Islam FM, 2012). Between 1997 and 2006 hospital admissions due to stroke in HIV patients in the United States doubled (Ovbiagele B, 2011), with an increase in ischaemic strokes, with a much lower mean age of an ischaemic stroke in this population than in people without HIV infection. According to clinical practice guidelines, in general population, measuring carotid IMT or plaques is considered reasonable in patients with an intermediate risk of coronary heart disease at initial detection of cardiovascular risk (ACC/AHA Guidelines). In HIV patients, with a well-known associated cardiovascular risk, it seems reasonable to perform an ultrasound study to assess atherosclerosis, not only within clinical studies, but also in clinical practice. We propose in HIV patients conducting a complete neurosonological study with an extracranial and intracranial assessment of carotid and vertebrobasilar: 1) from 25 months of ART exposure; 2) in patients with asymptomatic coronary atherosclerosis with multiple cardiovascular risk factors; 3) in patients with cardiovascular risk equivalents (peripheral artery disease, carotid disease and abdominal aortic aneurysm or diabetic patients); 4) patients with a family history of early coronary heart disease in a first-degree relative; and 5) patients with moderate-severe alterations in a single cardiovascular risk factor who would otherwise not be candidates for pharmacotherapy.



### Study limitations and strengths

This is a cross-sectional study in both assessment of clinical factors and measuring of ultrasound parameters. Since effects of HIV infection and ART in the patient through risk factors are cumulative, it would be optimal to have data over time to observe its progression and perform a longitudinal correlation. Absence of a control group without HIV infection would be another limitation to assess effect of HIV infection. The number of patients included and above all the group of HIV patients naïve to ART was lower than that of ART patients, since there are fewer naïve patients in a specialised infectious diseases unit. Cross-sectional design prevents definitive conclusions regarding causal relationship, as it can only show associations.

Our study has strengths compared with other studies. An exhaustive patient selection was carried out, with careful assessment of ART exposure (time and type of ART) as well as a separate analysis of each drug throughout treatment time. Study design classifies patients as naïve and ART patients. ART patients are divided regarding to current ART in group exposed to PI and the NN group who have never been previously exposed to PI. Analysis of prior ART exposure of each patient eliminates the confusion factor associated with prior exposure. The majority of previous studies divided patients according to their current ART, which is generally considered to be the last stable ART, established for at least six months, without taking into account prior ART exposure. We assessed factors associated with HIV infection, such as lipodystrophy, associated with insulin resistance, which has not been assessed in many previous studies. We assessed classic, emerging cardiovascular risk factors and metabolic alterations, such as insulin resistance, measured basal and with a dynamic test and not only as a qualitative variable. Emerging metabolic factors assessed included hypogonadism or vitamin D insufficiency. A multidisciplinary team including neurologists, endocrinologists and infectious diseases specialists conducted the study. Methodology for measuring atherosclerosis with a carotid ultrasound was performed in a standardised way and according to the latest published recommendations.

## Conclusions

From the results of this study, we conclude that patients with HIV infection analysed have a high prevalence of subclinical carotid atherosclerosis. They also have a high prevalence of modifiable cardiovascular risk factors: smoking, hypertension, metabolic syndrome, impaired lipid profile and abnormal carbohydrate metabolism. Prevalence of vitamin D insufficiency is also high and must be considered. Subclinical carotid atherosclerosis in our study HIV-population measured as carotid intima-media thickness and presence of carotid plaque by carotid ultrasonography associates to cardiovascular risk factors and clinical cardiovascular risk markers such as obesity, metabolic syndrome, high-sensitivity C reactive protein and a higher value in Framingham risk score, being an important surrogate marker of cardiovascular risk in HIV population, as it is in general population. Chronic exposure to antiretroviral therapy is associated with subclinical carotid atherosclerosis, especially after 72 months of exposure to antiretroviral therapy. It will be necessary to make necessary modifications in antiretroviral treatment to choose drugs with more favorable metabolic profile. Antiretroviral therapy with boosted protease inhibitors associates an increased risk of subclinical carotid atherosclerosis. Results of our study suggest that cardiovascular risk scales used in the general population underestimate presence of subclinical carotid atherosclerosis in HIV-patients. Measurement of subclinical atherosclerosis by carotid ultrasound is a non-invasive technique to include in the assessment of patients with HIV infection in clinical practice. In HIV-infected patients with cardiovascular risk factors such as impaired lipid profile, hypertension or prediabetes, or from 25 months and specially from 72 months of ART-exposure, it would be recommended conducting a comprehensive neurosonological study to evaluate individual risk assessment and to detect asymptomatic vascular lesions.



# INTRODUCCIÓN



El tratamiento antirretroviral (TAR) de alta eficacia ha modificado considerablemente el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con una mayor supervivencia y mejoría en la calidad de vida (Sabin CA, 2013). El TAR consiste en una combinación de inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN). Durante los últimos años se han incorporado nuevas familias de fármacos antirretrovirales: los inhibidores de la integrasa del VIH y los inhibidores de la entrada, enfuvirtida y maraviroc (Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida, 2014) .

Se ha observado una prevalencia elevada de alteraciones metabólicas y factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con infección por VIH, sobre todo en aquellos que reciben TAR. Estas alteraciones aparecen con mayor frecuencia en los pacientes que reciben IP. Por otra parte se ha comunicado un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, en relación con el TAR y con la propia infección por VIH (Cerrato E, 2015). La ganancia de años de vida conseguida con el TAR y el riesgo vascular añadido en estos pacientes, podría asociarse a desarrollo de arteriosclerosis temprana y a una epidemia de enfermedad vascular (Triant VA, 2014; Barbaro G, 2001).

La arteriosclerosis es una enfermedad generalizada y dinámica que produce un remodelado de la pared arterial silente durante años y puede progresar o regresar dependiendo de múltiples factores. Este proceso se inicia por una lesión en el endotelio vascular, exponiendo las células del músculo liso subyacente a los lípidos séricos y a las plaquetas, permitiendo el depósito de lípidos, la proliferación celular del músculo liso y la formación de estrías grasas. Las estrías grasas pueden progresar hacia la formación de placas de ateroma y en estadios avanzados hacia la trombosis y oclusión arterial, que es la responsable de las manifestaciones clínicas de las enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, ictus isquémico, aneurisma aórtico y arteriopatía periférica) (Finn AV, 2010; Badimon JJ, 1993). La arteriosclerosis carotídea está considerada un equivalente de riesgo coronario, y puede contribuir a la estratificación de riesgo cardiovascular de individuos asintomáticos.

Para el estudio de la arteriosclerosis carotídea tanto temprana como avanzada, se ha utilizado la ecografía carotídea, que se considera un marcador surrogado de riesgo cardiovascular (Vlachopoulos C, 2015). Con ella se evalúa el grosor de íntima-media (GIM) de la arteria carótida y la presencia de placas, medidas asociadas a factores de riesgo vascular, a arteriosclerosis subclínica coronaria y periférica y a mayor incidencia de enfermedad cardiovascular (Naqvi TZ, 2014). Esta técnica es fiable, segura para el paciente y con una relación coste-eficacia excelente. La evaluación de la arteriosclerosis carotídea subclínica en población con infección por VIH puede contribuir a estratificar y ajustar el riesgo vascular de estos pacientes que se considera aumentado por la propia infección y por el indispensable TAR.

## **1.1. INFECCIÓN POR VIH**

### **1.1.1. RETROVIRUS HUMANOS. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los retroviridae, presentando las características propias de esta familia. Los retrovirus están constituidos por un ácido ribonucleico (ARN) que debe copiarse en ácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario para poderse integrar en el núcleo de la célula huésped; por tanto su material genético es ARN en la partícula viral y ADN cuando se encuentra en la célula infectada. Dentro de ellos, los lentivirus, a los que pertenece el VIH, tienen efecto citopático sobre la célula infectada, son portadores de un genoma complejo y no son oncogénicos. Se han identificado dos tipos: VIH-1 y VIH-2. El VIH es un virus con alta tasa de replicación, presenta viremia elevada y variabilidad que permite escapar a la respuesta inmune.

Existe similitud estructural entre los retrovirus, componiéndose la partícula viral de: una envuelta, formada por una glicoproteína de superficie y una proteína transmembrana; una cápside, que incluye proteínas de la matriz, cápside y nucleocápside; enzimas esenciales para su replicación: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa; proteínas no esenciales.

El genoma de los retrovirus consiste en dos moléculas de ARN físicamente unidas mediante puentes de hidrógeno. Su organización genómica es siempre la misma 5'-*gag-pol-env*-3', y algunos retrovirus tienen genes accesorios que solapan con los genes principales, regulando y coordinando la expresión de genes virales. Para VIH son: *tat*, *rev*, *vif*, *vpr* y/o *vpx*, *nef*, *vpu*.

### **Ciclo replicativo**

Dentro del organismo, las células CD4+ y los macrófagos de los tejidos son el blanco principal de la infección por el VIH. El conjunto de fenómenos que ocurren desde que el VIH interacciona con estas células humanas hasta que da lugar a la formación de nuevos virus, se conoce como ciclo biológico o vital, que tiene las siguientes fases:

1. Acoplamiento y fusión: Para iniciar la infección, los retrovirus entran en la célula mediante la fusión de su envuelta con la membrana celular. En el caso del VIH, la glicoproteína de la envuelta (gp120) se une específicamente al receptor, que se encuentra en la superficie celular. El principal receptor es el CD4+ presente en linfocitos T4 y monocito/macrófagos. La interacción entre la gp120 y el CD4+ da lugar a cambios conformacionales en la gp120, resultando en la exposición de epitopos que se encontraban ocultos, los cuales se unen a un segundo receptor (o correceptor), que pertenece a la familia de las quimiocinas. El VIH utiliza principalmente CCR5 y/o CXCR4. La unión al correceptor provoca un cambio conformacional en la proteína transmembrana (gp41), que lleva a la fusión de la envuelta viral con la membrana celular por procesos dinámicos aún poco conocidos.
2. Transcripción inversa: El siguiente paso es la síntesis de ADN de doble cadena, mediado por la enzima transcriptasa inversa, que posee tres actividades diferentes: ADN polimerasa ARN dependiente, ADN polimerasa ADN dependiente y ribonucleasa. La reacción de transcripción inversa ofrece una de las dianas terapéuticas más importantes.
3. Integración: Al finalizar la transcripción inversa, el ADN bicatenario sintetizado se transporta al núcleo y se integra en el genoma celular. Esta reacción catalizada



por la integrasa es esencial para mantener el genoma viral de forma estable y para la transcripción eficiente de las proteínas virales y ARN genómico del virus. La integración es otra diana terapéutica de interés.

4. Transcripción y traducción: El siguiente paso es la expresión de genes virales y síntesis del RNA que formará el genoma del nuevo virión.
5. Ensamblaje y salida de viriones de la célula.
6. Maduración: La partícula viral liberada necesita un paso final de maduración para que el virus sea infectivo. Esta maduración se lleva a cabo por la proteasa viral que corta las poliproteínas precursoras. La maduración constituye una diana terapéutica importante.

El VIH presenta una gran variabilidad genética, tanto a nivel poblacional como en el grupo de viriones que infectan un individuo. La gran heterogeneidad genética del VIH es fundamentalmente resultado de la elevada tasa de mutaciones puntuales, pero también por adiciones o deleciones de nucleótidos y por procesos de recombinación. Las partículas virales que infectan a un mismo individuo pueden presentar un amplio rango de fenotipos respecto a virulencia, tropismo celular, velocidad de replicación, composición antigénica y susceptibilidad a fármacos antirretrovirales, confiriendo al virus la capacidad de escapar del sistema inmune y del tratamiento. Por tanto, la plasticidad genética y el potencial evolutivo del VIH hacen difícil el control de la infección (Rodés B, Holguín A, 2007).

En sangre periférica sólo están infectados entre el 1% y el 10% de los linfocitos CD4+ circulantes, sin embargo en los órganos linfoides, especialmente en los ganglios linfáticos, se piensa que pueden estar infectados más del 40% de los linfocitos CD4+ presentes. Por otro lado se sabe que el porcentaje de macrófagos infectados es muy pequeño, del orden de 1 de cada 15000-100000 en los órganos linfoides; a pesar de que la infección de las células mucosas, células de Langerhans o de los macrófagos cerebrales suponen probablemente un reservorio muy pequeño del VIH, pueden jugar un papel trascendental en la transmisión sexual del virus y en la afectación del sistema nervioso central.

El diagnóstico de la infección por el VIH se realiza habitualmente mediante la detección de anticuerpos contra el virus: en primer lugar se emplea un test ELISA, y si es positivo se efectúa un test confirmatorio, generalmente el *Western Blot*.

La infección por VIH puede ser transmitida a través de: relaciones sexuales sin protección con una pareja infectada; inyección o transfusión de sangre o productos sanguíneos contaminados; compartir material de inyección no esterilizado que ha sido previamente utilizado por alguien infectado; o transmisión maternofetal (durante embarazo, en el parto y a través de la lactancia). Las infecciones en personal sanitario pueden ocurrir aunque no es frecuente.

### **1.1.2. HISTORIA NATURAL, CLASIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD**

Las primeras comunicaciones de pacientes homosexuales con patologías raras en aquel momento como la neumonía por pneumocistis o el sarcoma de Kaposi se publicaron en mayo de 1981 (Centers for Disease Control 1981a, 1981b, 1981c). Pronto quedó claro que la nueva enfermedad afectaba a otras poblaciones, cuando aparecieron los primeros casos en usuarios de drogas por vía parenteral. Sin embargo, no fue hasta 1983 cuando el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo1 se definió como la causa primaria del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (Barré-Sinoussi F, 1983; Gallo RC, 1983). Datos basados en cultivos virales cuantitativos, técnica de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en plasma, de células mononucleares de sangre periférica y ganglios linfáticos, apoyan la hipótesis de que el VIH, desde el momento que infecta al paciente, se replica de forma continuada, alcanzándose para cada paciente un nivel de equilibrio que depende del tipo de cepa, variando con el tiempo según el estadio evolutivo de la infección.

La historia natural describe la infección por VIH en ausencia de TAR. En la historia natural se distinguen tres fases distintas:

- Fase aguda o precoz: El síndrome viral agudo de la infección primaria por VIH, se define como el periodo de tiempo desde la infección inicial hasta el desarrollo de respuesta inmunitaria. Cuando la primoinfección es sintomática habitualmente

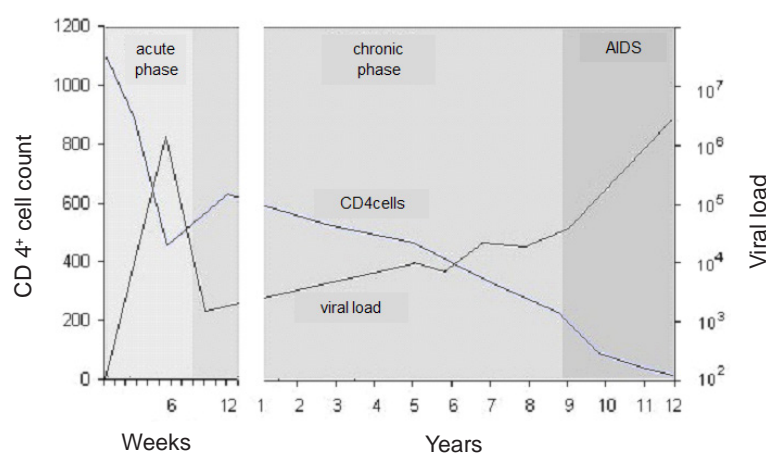
simula una mononucleosis, aunque no todos los pacientes presentan signos y síntomas clínicos. Aparecen desde días a semanas tras la exposición al VIH. Tras un periodo de ventana de 4 a 12 semanas tras el contacto con el virus en el que no es posible detectar respuesta humoral ni celular frente al VIH, es posible detectar tanto anticuerpos específicos como actividad citotóxica frente al VIH. Tanto la inmunidad humoral como la celular son importantes en el control de la replicación viral tras la primoinfección. Este control es el resultado del equilibrio entre dos factores: la virulencia de las cepas infectantes y la intensidad de la respuesta inmune generada por el hospedador. Durante esta fase la viremia en plasma está normalmente alta y con frecuencia hay un descenso de las células T CD4<sup>+</sup>.

- Fase intermedia o crónica: Tras la infección aguda, se alcanza normalmente un equilibrio entre la replicación viral y la respuesta inmune del huésped, y muchos individuos pueden permanecer asintomáticos durante años. Incluso en ausencia de TAR, este periodo puede durar 8-10 años o más. En esta fase se mantienen las respuestas humorales y celulares frente al VIH. El virus continúa replicándose de forma intensa y crónica, y por tanto se sigue estimulando al sistema inmune que es capaz de controlar durante largos periodos de tiempo la replicación masiva del virus. No obstante los mecanismos de inmunosupresión y de destrucción de los linfocitos CD4<sup>+</sup> por VIH se producen de forma persistente y a medio plazo conllevaran una incapacidad progresiva del sistema inmune para contener la replicación viral. Al final de la fase crónica pueden aparecer síntomas o enfermedades que no cumplen la definición de SIDA. Éstas incluyen signos inmunológicos, dermatológicos, hematológicos y neurológicos. Pueden aparecer síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna y diarrea.
- Fase de SIDA: Se caracteriza clínicamente por la aparición de infecciones oportunistas, desde el punto de vista inmunológico por la caída en el número de linfocitos CD4<sup>+</sup>, y virológicamente por la elevación de la carga viral. En esta etapa se observa un deterioro de la respuesta humoral y celular frente al VIH, como reflejo de la destrucción masiva del sistema inmune por una replicación viral acelerada. El

nivel de 200 células T CD4<sup>+</sup>/ml es un importante nivel de corte por debajo del cual el riesgo de enfermedades definitorias de SIDA aumenta.

Existen tres tipos de factores que pueden modificar el curso natural de la enfermedad por VIH: las propiedades del huésped (antígenos HLA, perfil de quimiocinas y de sus receptores, edad, estado nutricional, reactividad inmune preferente (Th1/Th2)), algunos factores ambientales (infecciones concomitantes con otros patógenos, fármacos y tóxicos como el alcohol o la metadona, y agentes físicos) y algunas características del propio virus (virulencia de la cepa, vía de contagio, cantidad del inóculo). Todas estas variables pueden influir en la mayor o menor rapidez de progresión de la inmunodeficiencia que ocasiona el VIH (Benito JM, 2007).

**Figura 1. Historia natural de la infección por VIH**



Fuente: Hoffman C, Rockstroh JK, Kamps BS eds.. HIV Medicine 2007. [www.HIVMedicine.com](http://www.HIVMedicine.com). 15 ed. Paris, Cagliari, Wuppertal. Flying Publisher; 2007.

La clasificación de la infección por el VIH de 1986 y la definición de SIDA de 1987 de los *Centres for Disease Control and prevention* (CDC) (CDC, 1986; CDC, 1987) se sustituyeron en 1993 por una nueva clasificación, con el objetivo de reflejar la importancia clínica del recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> inferior a 200 células/ml, con independencia de que existan manifestaciones clínicas (Anónimo, 1993) (Tablas 1 y 2).

**Tabla 1. Clasificación de la infección por VIH y criterios de la definición de SIDA para adultos y adolescentes propuesta por los *Centres for Disease Control and prevention* (I)**

<b>Linfocitos CD4<sup>+</sup></b>	<b>Categoría Clínica</b>		
≥500 células/ml o >29%	A1	B1	C1
200-499 células/ml o 14-28%	A2	B2	C2
<200 células/ml o <14%	A3	B3	C3

Fuente: Anónimo, 1993.

La clasificación categoriza basándose en la condición clínica y en el número de linfocitos T CD4<sup>+</sup> a adultos y a adolescentes mayores de 13 años. La categoría A se aplica a la infección primaria y a los pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes. La categoría clínica B se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debidos a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por VIH o cuyo manejo y tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por VIH. La categoría clínica C se aplica a pacientes que presentan o hayan presentado algunas de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA de 1987, más otras tres nuevas que se han añadido y que han sido aceptadas también por la OMS para Europa. Todas las categorías son excluyentes y el paciente debe clasificarse en la más avanzada posible.

Actualmente los marcadores de evolución de los pacientes infectados por el VIH son la cifra de linfocitos CD4<sup>+</sup> y el nivel de viremia o carga viral plasmática. El número de células CD4<sup>+</sup> en sangre periférica parece tener menor valor predictivo que la carga viral plasmática, probablemente porque los cambios de CD4<sup>+</sup> se producen con retraso respecto a los cambios de la viremia.

**Tabla 2. Clasificación de la infección por VIH y criterios de la definición de SIDA para adultos y adolescentes propuesta por los *Centres for Disease Control and prevention* (II)**

<p><b>Categoría A:</b></p> <p>Infección primaria, pacientes asintomáticos y linfadenopatía generalizada persistente.</p>
<p><b>Categoría B:</b></p> <p>Patología relacionada con el VIH o cuyo tratamiento y cuidado puedan complicarse debido a la presencia de infección por el VIH, pero que no pertenezcan a la categoría C. Por ejemplo: angiomatosis bacilar, neuropatía periférica, muguet, displasia cervical, leucoplasia oral vellosa, herpes zóster, púrpura trombocitopénica idiopática, listeriosis, etc.</p>
<p><b>Categoría C:</b></p> <p>Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar, Candidiasis esofágica, Carcinoma de cervix invasivo*, Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares), Criptococosis extrapulmonar, Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes, Infección por citomegalovirus (de órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos), Retinitis por citomegalovirus, Encefalopatía por VIH, Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis, o esofagitis. Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o, además de los pulmones, los ganglios linfáticos cervicales o hiliares), Isosporidiasis crónica (más de un mes de duración), Sarcoma de Kaposi, Linfoma de Burkitt o equivalente, Linfoma inmunoblástico o equivalente, Linfoma cerebral primario, Infección por <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> o <i>M. Kansasi</i> diseminada o pulmonar, Tuberculosis pulmonar*, Tuberculosis extrapulmonar o diseminada, Infección por otras micobacterias, diseminada o pulmonar, Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>, Neumonía recurrente*, Leucoencefalopatía multifocal progresiva, Sepsis recurrente por <i>Salmonella</i> no tify, Toxoplasmosis cerebral, <i>Wasting syndrome</i> por VIH.</p>

Las patologías marcadas con un asterisco en la categoría C, son las incorporadas en la nueva definición (1993) y aceptadas por la OMS para Europa.

Fuente: Anónimo, 1993.

### 1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

La primera sospecha de caso de SIDA se publicó en 1981 en la revista *Mortality and Morbidity Weekly Report* de los CDC de Atlanta. Posteriormente en 1982 se publicó en *The Lancet* el primer caso conocido y confirmado de un paciente homosexual infectado por el VIH que desarrolló Sarcoma de Kaposi y múltiples abscesos por *Toxoplasma gondii*. Consecutivamente

fueron publicándose nuevos casos de sida en Europa y Norteamérica. Simultáneamente en África subsahariana fallecían un gran número de personas de una enfermedad desconocida hasta el momento. Rápidamente se relacionó esta enfermedad con la surgida en Estados Unidos y Europa. Desde entonces la epidemia del sida se ha ido extendiendo a todos los continentes del mundo, pudiéndose hablar hoy de pandemia.

En la situación actual, los epidemiólogos no pueden predecir con certeza a qué velocidad se expandirá una epidemia determinada ni cuándo alcanzará su máximo, aunque sí pueden realizarse predicciones a corto plazo basadas en las tendencias del VIH y en la información sobre comportamientos de riesgo.

Las últimas estimaciones epidemiológicas de 2012 reflejan que aunque el sida sigue siendo uno de los problemas sanitarios más graves a nivel mundial, la solidaridad internacional demostrada durante la última década en la respuesta sigue generando extraordinarios avances sanitarios. Si bien el número de nuevas infecciones sigue descendiendo globalmente, algunas epidemias nacionales continúan extendiéndose en diversas partes del mundo (UNAIDS, 2012 y 2013).

A finales de 2012, 35,3 millones de personas [32,2 millones-38,8 millones] vivían con el VIH en todo el mundo; esto representa un aumento ya que mas gente recibe la terapia antirretroviral. Hacia el final de 2012, 9,7 millones de personas en países de rentas bajas y medias tenían acceso al tratamiento. Se pretende para 2015 que 15 millones de personas estén tratadas. Hubieron 2,3 [1,9-2,7] millones de nuevas infecciones por el VIH, con un descenso en el número de nuevas infecciones del 33% desde 2001, en el que hubieron 3,4 [3,1-3,7] millones de infecciones. Igualmente hay un descenso en las muertes por sida con 1,6 [1,4-1,9] millones de muertes por sida en 2012, con respecto a 2005, cuando hubieron 2,3 [2,1-2,6] millones de muertes (UNAIDS, 2013). La ampliación de la terapia antirretroviral en países de ingresos bajos y medios ha transformado las respuestas nacionales al sida y generado amplios beneficios sanitarios. Desde 1995, la terapia antirretroviral ha salvado 14 millones de años-vida en estos países, nueve millones en África subsahariana. Se calcula que el 0,8% de los adultos de edades comprendidas entre los 15 y los 49 años son seropositivos, pero la morbilidad de la epidemia

sigue variando considerablemente entre países y regiones. África subsahariana sigue siendo la región más afectada: prácticamente 1 de cada 20 adultos (un 4,9%) vive con el VIH, lo que representa el 69% de las personas seropositivas de todo el mundo. Aunque la prevalencia regional de la infección es casi 25 veces superior en África subsahariana que en Asia, casi 5 millones de personas viven con el virus en Asia meridional, sudoriental y oriental. Después de África subsahariana, las regiones más afectadas son el Caribe y Europa oriental y Asia central, donde en 2011 el 1% de los adultos vivía con el VIH (UNAIDS, 2012).

La situación en España se refleja en los últimos datos del sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH y registro nacional de casos de sida (Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo, 2014). En España la tasa global de nuevos diagnósticos de VIH está en niveles similares a los otros países de Europa occidental. Sin embargo, aunque con mejora respecto a décadas pasadas, persiste una tasa superior a la media de la Unión Europea. La infección por VIH en España es una infección que se transmite mayoritariamente por vía sexual. Las relaciones sexuales no protegidas entre hombres ocupan el primer lugar en cuanto al mecanismo probable de infección en el conjunto global de datos. También son mayoría entre las personas nacidas en España y entre los varones, sean españoles o extranjeros. La tendencia de las tasas de nuevos diagnósticos de VIH en el periodo 2008-2013 varía según mecanismo de transmisión. La tendencia es descendente en usuarios de drogas intravenosas y también en la transmisión heterosexual, aunque menos marcada en este caso; y por el contrario es creciente en los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres. Como resultado de todo ello las tasas globales están bastante estables.

Respecto a los nuevos casos de sida, la información aportada por el Registro Nacional indica que, tras casi dos décadas de tratamiento antirretroviral eficaz la reducción de la incidencia de sida en España ha sido enorme. No obstante, este descenso, inicialmente espectacular, se ha ido ralentizado en los últimos años.



## 1.2. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

### 1.2.1. INTRODUCCIÓN

El VIH se integra en el genoma de los linfocitos CD4+ latentes, que constituyen un reservorio estable de la infección desde fases muy precoces. Por ello el objetivo del tratamiento antirretroviral (TAR) no es la erradicación del virus sino intentar suprimir la replicación del mismo tanto como sea posible y durante el mayor tiempo que se pueda, lo que habitualmente se consigue con la combinación de tres o más fármacos antirretrovirales, constituyendo lo que se conoce con el término tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TAR). El TAR se generalizó a partir de 1996, cuando se comunicaron los primeros resultados de la adición de ritonavir a la biterapia entonces vigente, demostrándose una drástica disminución de la mortalidad por SIDA (Estrada V, 2007). La introducción de los inhibidores de la proteasa (IP) supuso un cambio en la infección por VIH produciendo un aumento de la cifra de CD4+ y una disminución de la progresión a SIDA y muerte (Hemkens LG, 2014).

El TAR ha transformado las perspectivas de los pacientes con infección por VIH, convirtiéndola en una enfermedad crónica controlable. El TAR ha planteado también nuevos retos en forma de efectos adversos del tratamiento a largo plazo, dificultad en el cumplimiento terapéutico al ser un tratamiento de por vida y la aparición de resistencias (Hernández-Quero J, 2007). El inicio del TAR debe basarse en tres elementos: los síntomas, el número de CD4+ y la carga viral plasmática.

En caso de infección sintomática (con eventos B ó C) se recomienda iniciar TAR en todos los casos (nivel de evidencia A). En pacientes asintomáticos, la evidencia actual favorece la recomendación de iniciar TAR con menos de 500 CD4+/ $\mu$ L. El debate actual se centra en torno a si es necesario iniciar TAR con más de 500 linfocitos CD4+/ $\mu$ L. Aunque no existen de momento datos concluyentes, la simplicidad y tolerabilidad de los regímenes actuales no justifica la demora para iniciar el TAR. Además, el incremento de la población tratada se relaciona con una decremento de las tasas de transmisión y por tanto, de nuevas infecciones. Por todo ello, la recomendación de iniciar el TAR en toda persona infectada es compartida

por un número creciente de expertos. En cualquier caso, el TAR debería recomendarse en aquellos grupos de pacientes con un mayor riesgo de progresión, como los que presentan carga viral plasmática superior a 105 copias/mL y una edad igual o mayor de 55 años. También se recomienda iniciar TAR en pacientes con comorbilidades cuya progresión se ve facilitada por la propia infección por VIH, como la cirrosis hepática, la hepatitis crónica por VHC, la existencia de riesgo cardiovascular elevado, los tumores no relacionados con el sida y los trastornos neurocognitivos. Por último, existen determinadas circunstancias en las que el TAR debe recomendarse con independencia de la situación inmunológica, como es el caso de las mujeres embarazadas (para disminuir el riesgo de transmisión materno-fetal), la coinfección por hepatitis B subsidiaria de tratamiento antiviral, o las parejas serodiscordantes que deseen disminuir al máximo el riesgo de transmisión del VIH. Como excepción se consideran los pacientes que mantienen carga viral plasmática indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En este caso no existe información que permita valorar el efecto beneficioso del TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación al respecto (Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida, 2014).

El TAR de inicio se basa en tres fármacos:

- Dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) con:
  - Un IP potenciado con ritonavir, ó
  - Un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN), ó
  - Un inhibidor de la integrasa.

El objetivo será suprimir la replicación viral, que se traduce en un descenso de la carga viral plasmática por debajo de 50 copias/ml, que es el límite de la detección técnica habitualmente empleada, y que conlleva un gran beneficio clínico e inmunológico (Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida, 2014).

## **1.2.2. FAMILIAS DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES**

Las familias de fármacos antirretrovirales que existen actualmente son los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) y los inhibidores de la proteasa (IP). Durante los últimos años se han incorporado nuevas familias de fármacos antirretrovirales: los inhibidores de la integrasa del VIH, los inhibidores de la unión y los inhibidores de la entrada.

### **1.2.2.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)**

Los ITIAN fueron la primera clase de fármacos antirretrovirales disponibles en el mercado para el tratamiento de la infección por VIH. Inhiben la síntesis de la cadena de ADN mediada por la transcriptasa inversa (TI). Tras la fosforilación por cinasas celulares estos compuestos son incorporados por la TI en la cadena nascente del ADN proviral, compitiendo con los nucleósidos fisiológicos. Al carecer del grupo 3'-hidroxilo en su extremo, no se pueden unir nuevos nucleótidos, interrumpiéndose la síntesis del ADN viral. Son "profármacos", es decir se absorben sin modificar y sólo se activan cuando tres fosfatos se añaden por fosforilación intracelular. Es el derivado trifosfato el que es eficaz. Los ITIAN son zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC), didanosina (ddI), estavudina (d4T), abacavir (ABC) y el análogo de nucleósidos tenofovir (TDF). Existe un alto grado de resistencias cruzadas entre los análogos de nucleósidos. Casi todos ellos carecen de la potencia virológica de los ITINAN o los IP, por su mecanismo de acción competitivo y la necesidad de activación metabólica. Sin embargo los estudios clínicos han demostrado que en la gran mayoría de los casos no se puede alcanzar la supresión viral sin ellos como parte del tratamiento. Los ITIAN tienen una fácil posología en su mayoría y la tolerabilidad inicial es buena. Las quejas más frecuentes durante las primeras semanas de tratamiento son fatiga, cefalea y alteraciones gastrointestinales.

Efectos adversos: El perfil de toxicidad de las combinaciones de ITIAN utilizadas es diferente. Tanto AZT como el resto de los ITIAN pueden producir alteración mitocondrial con descenso de la oxidación y por consiguiente de la capacidad de producir energía. La toxicidad

fundamental de AZT se produce en la médula ósea, afectando a las series roja y blanca. Otros efectos adversos menos frecuentes son miopatía, asociada con dosis total acumulada y las lesiones dermatológicas (estrías ungueales, exantema).

La estavudina puede producir neuropatía periférica, es uno de los ITIAN más frecuentemente implicados en el desarrollo de acidosis láctica. Los análogos de timidina, AZT y D4T, también inducen dislipemia. Se recomienda evitar el tratamiento con análogos de timidina siempre que sea posible, pero muy particularmente ante la aparición de lipoatrofia. Con ddI pueden producirse alteraciones gastrointestinales, neurotoxicidad (neuropatía periférica dolorosa) y pancreatitis. El tratamiento con análogos de la timidina (en particular d4T) y ddI, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes mellitus. La lamivudina y FTC son muy bien tolerados, teniendo escaso potencial de toxicidad mitocondrial y habiéndose comunicado alteraciones gastrointestinales leves. En la cohorte D.A.D. se comunicó que el uso reciente (pero no el acumulado) de ABC (definido como estar recibéndolo o haberlo suspendido durante los últimos 6 meses) conllevaba un incremento significativo de 1,9 veces en el riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio (IAM), comparado con los pacientes que no han utilizado recientemente ABC (Riesgo relativo (RR) 1,90; intervalo de confianza (IC) 95%, 1,47-2,45), con persistencia de la asociación después del ajuste por otros factores de riesgo. El aumento del riesgo de IAM fue más relevante desde el punto de vista clínico en aquellos pacientes que ya tenían un riesgo cardiovascular elevado según la ecuación de Framingham (DAD study group, 2008). En el mismo estudio se encontró un incremento significativo del riesgo de IAM asociado al uso reciente de ddI si bien la magnitud de la asociación fue menor (RR 1,49; IC95% 1,14-1,95). Posteriormente se ha publicado un nuevo análisis de la cohorte D.A.D. confirmando un aumento del riesgo para exposición reciente a ABC o ddI (RR 1,70; IC95% 1,17-2,47) y 1,41(1,09-1,82) respectivamente; observándose también un ligero aumento de riesgo con la exposición acumulada a ABC (RR 1,07; IC95% 1,00-1,14) (Worm SW, 2010). En otro estudio se evaluó también la asociación entre uso de ABC y riesgo de enfermedad cardiovascular en el grupo de pacientes aleatorizados a mantener la terapia antirretroviral (SMART, 2008) observándose una asociación significativa entre estar recibiendo ABC y un incremento

del riesgo de padecer IAM (*Hazard ratio* 4,3; IC95% 1,4-13), siendo más evidente en los pacientes que ya tenían múltiples factores de riesgo o alteraciones electrocardiográficas en el momento basal. En una revisión de múltiples ensayos clínicos aleatorizados que incluían un brazo de tratamiento con ABC no se ha encontrado esta asociación (Brothers CH, 2009). No obstante, la relación entre ABC e IAM es un motivo de controversia, pues, diferentes estudios han comunicado resultados dispares (Choi AI, 2011; Cruciani M, 2011). Todos estos estudios tienen numerosos sesgos que no es posible controlar de forma adecuada y que ponen en duda la contribución causal de los mencionados ITIAN en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida, 2010). Algunos estudios de cohortes señalan un deterioro de la función renal en pacientes expuestos a TDF, habitualmente relacionado con otros factores nefrotóxicos. El tratamiento con TDF se asocia a una menor toxicidad mitocondrial, mejor perfil lipídico y menos alteraciones de la distribución de la grasa corporal. Una de las hipótesis del riesgo vascular asociado a abacavir era la mayor prevalencia de enfermedad renal crónica en los pacientes tratados con abacavir, que es la alternativa más común a la nefrotoxicidad por tenofovir (Cerrato E, 2015).

#### **1.2.2.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINAN)**

En España hay tres ITINAN comercializados: nevirapina (NVP), efavirenz (EFV) y etravirina (ETR). Los ITINAN actúan como potentes inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1. Tienen alta afinidad por el centro activo de la subunidad p66 de la transcriptasa inversa; y su unión produce un cambio de conformación del centro activo de la enzima impidiendo la polimerización del ADN. El efecto de los ITINAN es aditivo o sinérgico con los IP y los ITIAN. EFV y NVP son inductores del citocromo P450 y las mutaciones de resistencia a uno de ellos producen resistencia cruzada con el otro. Efectos adversos: El EFV puede producir erupciones cutáneas, mareos, trastornos de la concentración y/o somnolencia; debería evitarse en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves y está contraindicado en embarazadas. NVP puede producir exantema cutáneo, síntomas pseudogripales y hepatotoxicidad. Los ITINAN producen menor grado de dislipemia que los IP, sobre todo la nevirapina.

### 1.2.2.3. Inhibidores de la proteasa (IP)

Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la acción de la enzima proteasa del VIH. Esta enzima se produce a partir de la expresión del gen *pol*, y es esencial a la hora de fragmentar la poliproteína *gag/pol* en pequeñas proteínas funcionales, que se ensamblarán posteriormente para formar nuevas partículas virales. La inhibición de la acción de la proteasa impide la maduración del VIH y evita la generación de nuevos virus con capacidad de infectar otras células. La enzima proteasa está formada por dos monómeros estructuralmente idénticos que se ensamblan para formar una región catalítica. Los IP ejercen su efecto mediante el bloqueo de esta región catalítica. Su uso generalizado a partir de 1996, formando parte de lo que a partir de ese momento fue denominado tratamiento antirretroviral de gran actividad, supuso una inflexión en la historia natural de la enfermedad (Estrada V, 2007). Ritonavir (RTV), saquinavir (SQV) e indinavir (IDV) fueron los primeros IP cuyas limitaciones en relación con efectos adversos, excesivo número de comprimidos e inadecuada farmacocinética han sido mejoradas. El resto de los IP son nelfinavir (NFV), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV), fosamprenavir (Fos-APV), Tripanavir (TPV) y darunavir (DRV). Los IP son inductores e inhibidores del citocromo P450 y frecuentemente pueden producir interacciones farmacocinéticas. A lo largo de los años se ha generalizado el uso de los IP potenciados. La potenciación farmacocinética incluye la potenciación con RTV y la doble potenciación. La potenciación con RTV esta basada en el hecho de que cuando se administran simultáneamente RTV y otro IP, en la gran mayoría de los casos la exposición a este último aumenta de manera significativa. La base fisiopatológica está basada en que RTV inhibe las enzimas que limitan la biodisponibilidad o la velocidad del metabolismo de otros IP, en especial el citocromo P450 3A4. Cuando se coadministran IP y RTV incluso a dosis bajas (100 mg/12h) mejora la farmacocinética del otro IP aumentando la exposición al fármaco y los niveles plasmáticos pico y valle. Otro mecanismo potencialmente responsable de la potenciación de RTV es a través de la inhibición de la glicoproteína P, proteína que se encuentra en la membrana celular de células del tubo digestivo y de los linfocitos CD4+ y que se encarga de eliminar proteínas del interior al exterior de la célula. En la práctica la potenciación permite reducir el número de tomas y la dosis, reduciéndose también los requerimientos dietéticos del IP al

potenciarlo con RTV, como por ejemplo la necesidad de administrarlo en ayunas. En caso de fracaso terapéutico la coadministración de un IP con RTV puede permitir que los niveles del fármaco se sitúen por encima de la CI50 del virus y por tanto solucionar en parte la aparición de resistencias. Los principales problemas de la potenciación con RTV son el incremento de efectos adversos gastrointestinales y la elevación de lípidos plasmáticos. Existe no obstante amplia experiencia clínica que avala la utilización de los IP junto con dosis bajas de RTV. La doble potenciación es la asociación de dos IP junto con dosis bajas de RTV, para que éste mejore la farmacocinética de ambos IP (Estrada V, 2007).

Efectos adversos: Entre los efectos adversos a corto plazo más frecuente en los IP debe destacarse la diarrea. Otros síntomas gastrointestinales son el dolor abdominal, náuseas o vómitos. El IP con peor tolerancia gastrointestinal es RTV cuando se utiliza a dosis plenas de 600 mg cada 12 horas. Entre los efectos adversos a largo plazo se encuentran el síndrome de lipodistrofia, la resistencia insulínica, la dislipemia y la osteopenia/osteoporosis.

El síndrome de lipodistrofia tiene un origen multifactorial en el que intervienen factores tóxicos relacionados con todas las familias de TAR, factores inmunológicos y otros de predisposición individual. Se relaciona particularmente con los análogos de la timidina. Aunque en su aparición pueden influir múltiples factores, las pautas con d4T y AZT (particularmente con IP clásicos y EFV) han evidenciado un mayor riesgo de lipoatrofia y su sustitución por ABC o TDF o por pautas sin IP se asocia a una mejoría de la misma.

Los IP pueden disminuir la disponibilidad de la glucosa periférica y la secreción pancreática de insulina de forma aguda y pueden descompensar o desencadenar una diabetes en pacientes ya diabéticos o en personas predispuestas a serlo. En general estas alteraciones no se mantienen a medio-largo plazo, por lo que deben existir mecanismos compensadores de las mismas. La prevalencia de resistencia insulínica en pacientes en tratamiento con IP puede llegar a oscilar entre el 60-85% de los pacientes. Entre los IP, IDV, RTV a dosis plenas y en menor medida LPV/r, son los que se han relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina, mientras que los demás IP parecen tener poco o ningún efecto sobre la homeostasis de la glucosa. Sólo

un 1-6% desarrollan diabetes mellitus franca y su asociación con los IP no es constante en todos los estudios.

La dislipemia es la anomalía metabólica que con mayor frecuencia se asocia al TAR. Aunque tradicionalmente se ha relacionado con los IP, no todos ellos tienen el mismo impacto sobre los lípidos y otros fármacos antirretrovirales especialmente los análogos de timidina también inducen dislipemia. ATV y FPV, sobre todo sin potenciar, tienen un mejor perfil lipídico. ATV/r, SQV/r y DRV/r presentan perfiles intermedios; mientras que FPV/r, LPV/r y TPV/r tienen perfiles más desfavorables, sobre todo en los que respecta a triglicéridos.

Aunque algunos estudios de cohortes han puesto de manifiesto que la duración del tratamiento con IP es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cardiopatía isquémica (Holmberg SD, 2002; Mary-Krause M, 2003), confirmándose en el reciente metaanálisis (Islam FM, 2012), otros, en su mayoría retrospectivos y con poco tiempo de seguimiento, han obtenido resultados contrapuestos (Klein D, 2002; Bozzette SA, 2003; Bozzette SA, 2008; Currier JS, 2008). El efecto sobre el riesgo cardiovascular de los IP como familia está mediado, al menos en parte, por la dislipemia asociada con el uso de estos fármacos. Además, un análisis de la cohorte D.A.D. ha revelado que la exposición acumulada a determinados IP (IDV, LPV/r) está relacionada con un mayor riesgo de IAM, que no puede ser exclusivamente justificado por dicha anomalía metabólica (Worm SW, 2010).

La osteopenia y la osteoporosis son más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH pero se desconoce la importancia relativa de los distintos factores invocados como favorecedores de la misma, entre los que se incluyen el propio VIH y el TAR. Aunque los IP podrían jugar un papel patogénico en el desarrollo de estos trastornos, los datos disponibles no son concluyentes.

#### **1.2.2.4. Otros fármacos antirretrovirales**

- Inhibidores de la unión: Enfuvirtida inhibe la fusión del VIH evitando su penetración y replicación. Se administra por vía subcutánea y su principal efecto adverso es la reacción en el punto de punción.



- **Inhibidores de la entrada:** Los antagonistas del correceptor CCR5 actúan bloqueando la entrada del VIH en la célula diana. Estos fármacos son activos solamente si el virus tiene tropismo R5. Maraviroc (MVC) es el antagonista del correceptor CCR5 que ha sido aprobado por la EMEA para su uso en tratamientos en pacientes pretratados con VIH con tropismo R5 y resistente a otras familias de antirretrovirales.
- **Inhibidores de la integrasa:** La integrasa es una de las tres enzimas fundamentales del ciclo de replicación del VIH. Su función es catalizar la inserción del ADN proviral en el genoma de la célula huésped. Los inhibidores de la integrasa actúan alterando las moléculas de la integrasa viral y éstas ya no pueden unir los extremos reactivos del ADN viral al ADN celular. Raltegravir es un fármaco capaz de inhibir la integrasa y ha sido aprobado para su uso en el tratamiento de pacientes con infección por VIH, con o sin experiencia previa con antirretrovirales y resistencia a otras familias de antirretrovirales. Es activo frente a cepas de VIH con mutaciones de resistencia a las tres familias clásicas y frente a la cepa silvestre. Los inhibidores de la integrasa y los antagonistas del CCR5 parecen tener un perfil metabólico favorable (Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida, 2010).

### **1.3. RIESGO CARDIOVASCULAR E INFECCIÓN POR VIH**

La enfermedad cardiovascular en pacientes con infección por VIH estaría en relación con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, con formas de inflamación vascular y disfunción endotelial inducidas por el propio VIH y el TAR, y con las alteraciones metabólicas secundarias a determinados fármacos antirretrovirales (Cerrato E, 2015).

#### **1.3.1. VIH Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES**

En pacientes con infección por VIH, los factores de riesgo tradicionales (edad, tabaco, dislipemia, hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM)) son fuertes predictores de riesgo de enfermedad cardiovascular (Currier JS, 2008). La prevalencia de estos factores

en cohortes de pacientes con infección por VIH es elevada. La frecuencia de fumadores en población VIH excede a la observada en controles apareados por edad (Petrosillo N, 2013), pudiendo alcanzar una prevalencia cercana al 70% (Bernal E, 2007). La contribución relativa de los FRCV es similar en población con infección por VIH de manera independiente a la infección.

La HTA es, junto con la edad, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la DM, uno de los FRCV mayores o tradicionales y existe una clara evidencia de su relación causal con el desarrollo de enfermedad cardiovascular (Smith SC, 2000). Es modificable y se puede intervenir terapéuticamente para disminuir el riesgo de morbilidad y de mortalidad por enfermedad cardiovascular. Existe una relación continua y gradual entre el aumento de las cifras de presión arterial (PA) y la mortalidad total y cardiovascular. La prevalencia de HTA en la población adulta española es aproximadamente de 35% y aumenta a 68% en mayores de 65 años. Se estima que sólo la mitad de los hipertensos están adecuadamente diagnosticados y sólo un 10% correctamente controlados. Más del 70% de las personas hipertensas presentan otros FRCV. Se calcula que la HTA está relacionada con más del 25% de la mortalidad total, con el 42% de las muertes causadas por cardiopatía isquémica y con el 46% de las causadas por enfermedades cerebrovasculares (Villar F, 2007). La prevalencia de HTA en pacientes con infección por VIH varía según estudios, entre 7 y 26% y aumenta con la edad. Los factores de riesgo que se asocian significativamente con un aumento de la frecuencia de HTA en la infección por VIH incluyen: mayor edad, sexo masculino, exceso de peso o índice de masa corporal (IMC) >30, raza afro-americana, cifras mayores de PA basal, colesterol total elevado, resistencia a la insulina y lipodistrofia clínica. Existen datos discrepantes sobre si la prevalencia de HTA es mayor o menor en población con infección por VIH con respecto a la población general, y también discrepancias sobre si el TAR puede aumentar o no el riesgo de desarrollar HTA. Los datos de la mayoría de estudios no apoyan una mayor prevalencia de HTA en pacientes con infección por VIH, con o sin TAR, que en la población sin infección por VIH, siendo incluso menor en algunos de ellos. Estos datos sugieren que a corto plazo (menos de 1-2 años) el TAR no incrementa el riesgo de desarrollar HTA, pero que a más largo plazo sí puede aumentarlo (GEAM, 2014).

Los FRCV tradicionales parecen conferir un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular comparable entre la población con o sin infección (Triant VA, 2007; Worm SW, 2009). Así, la HTA puede suponer el incremento del 30 al 80% en el riesgo de enfermedad cardiovascular, tanto en personas con infección por VIH como sin infección por VIH. Por ello, aunque no haya una evidencia directa, las estrategias preventivas y terapéuticas de los factores de riesgo tradicionales que se han demostrado eficaces en población general, probablemente se pueden extrapolar a los pacientes con infección por VIH. Por consiguiente, la monitorización, la prevención y el tratamiento de la HTA y el resto de los FRCV en pacientes con infección por VIH deben seguir las mismas recomendaciones que para la población general (Lundgren JD, 2008; GEAM, 2014).

### **1.3.2. VIH, INFLAMACIÓN Y FUNCIÓN ENDOTELIAL**

La disfunción endotelial, el nexo más plausible entre infección, inflamación y arteriosclerosis, es un área de interés en la infección por VIH (De Gaetano Donati K, 2004). La disfunción endotelial es el paso clave en el desarrollo de la arteriosclerosis y es predictora de enfermedades cardiovasculares; se ha asociado a DM, HTA, dislipemia, hipogonadismo, consumo de tabaco y otros trastornos metabólicos (Cotter BR, 2006). En la infección por VIH se producen marcadores circulantes de activación endotelial como moléculas solubles de adhesión celular y proteínas procoagulantes (Barbaro G, 2003). El VIH penetra en la membrana celular del endotelio de las pequeñas arterias cerebrales y de las arterias coronarias e inicia reacciones bioquímicas e inflamatorias a nivel intracelular (Cotter BR, 2006). El VIH podría entrar en el endotelio a través de receptores CD4+ existentes en el endotelio o receptores galactosilceramida en células CD4 negativas. Otros mecanismos propuestos incluyen los receptores de quimiocinas (los correceptores CCR3 y CXCR4 del VIH se expresan intensamente de forma aislada en el endotelio cerebral de sujetos con infección por VIH, mientras que el endotelio coronario expresa intensamente los correceptores CXCR4; el correceptor CCR5 se expresa en ambos endotelios). Sin embargo la activación endotelial puede producirse también por la secreción de citocinas en respuesta a la activación por el VIH de células adventiciales o mononucleares; o podría ser un efecto directo sobre el endotelio de las proteínas asociadas al

VIH secretadas, como la gp120 (glicoproteína de envoltura) o la proteína Tat (transactivador de la replicación viral) (Barbaro G, 2003). El daño endotelial se asocia a la progresión y a la gravedad de la infección por VIH (Maggi P, 2006).

Los pacientes con infección por VIH sin TAR presentan al diagnóstico marcadores de disfunción endotelial en plasma elevados que disminuyen al iniciar el TAR y aumentan al suspenderlo (Cerrato E, 2015; Hemkens LG, 2014). Sin embargo el efecto del TAR en la función endotelial es controvertido, por una parte al controlar la infección por VIH debería reducir el daño endotelial asociado como se ha observado en algunos estudios. Sin embargo otros estudios han demostrado una estimulación endotelial por el propio TAR, sin quedar aclarado si se produce por un mecanismo directo o indirecto (sinergia con la infección por VIH o a través de las alteraciones del metabolismo lipídico, homeostasis de glucosa y función adipocitaria). Existe también controversia acerca de si los IP u otras clases de TAR difieren en sus efectos proarterioscleróticos (Cotter BR, 2006; De Gaetano Donati K, 2004; Stein JH, 2001).

La inflamación se asocia a la disfunción endotelial en pacientes con infección por VIH con o sin TAR. La infección por VIH asocia un estado crónico de inflamación que es parte fundamental de la etiología de la arteriosclerosis precoz en estos pacientes (Cerrato E, 2015). Los niveles de PCR ultrasensible se encuentran elevados en pacientes con infección por VIH independientemente de su nivel de viremia o si se encuentran o no en TAR (Hsue P, 2009).

### **1.3.3. ALTERACIONES METABÓLICAS EN RELACIÓN CON LA INFECCIÓN POR VIH Y TAR**

#### **1.3.3.1. Alteraciones en la distribución de la grasa corporal**

Desde el punto de vista morfológico, en el paciente con VIH se producen dos alteraciones importantes: la lipoatrofia (LA) y la acumulación grasa, que probablemente tienen mecanismos patogénicos distintos. El síndrome de lipodistrofia (SLD) asociado a la infección por VIH-1 se

ha convertido en la complicación más importante del TAR por su incidencia, por su relación con un mayor riesgo de aparición de acontecimientos cardiovasculares y por el malestar que suponen los cambios de la figura corporal (Safrin S, 1999; Bacchetti P, 2005; GEAM, 2008).

Su patogenia es poco conocida y multifactorial. Los factores de riesgo para la lipoatrofia son la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC) basal y el grupo étnico. La infección por VIH contribuye al desarrollo de Lipoatrofia por la alteración de expresión génica en tejido adiposo, produciendo un incremento de PGC-1 $\alpha$ , TNF $\alpha$ , y  $\alpha$ -2 microglobulina y un descenso en mRNA de COX2, COX-4, UCP2, C/EBP- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , GLUT4, LPL, leptina, y adiponectina.

En relación con la implicación de los fármacos antirretrovirales, principalmente los análogos timidínicos (estavudina (d4T), didanosina (ddI) y zidovudina (ZDV) especialmente) (ITIAN), los inhibidores de la proteasa (IP) especialmente los de primera generación y el fármaco efavirenz (EFV) parecen modificar la adipogénesis, promover la lipólisis y la apoptosis de los adipocitos y afectar de forma decisiva las funciones secretoras de las células adiposas. Además, los ITIAN y los IP también favorecen el desarrollo de la resistencia a la insulina. El efecto global de todos estos mecanismos conducirá a una reducción del número o del tamaño de los adipocitos o la combinación de ambos, dando lugar a la aparición de lipoatrofia. Los mecanismos exactos que conducen a la adiposidad visceral son en gran parte desconocidos, si bien se ha demostrado que los fármacos antirretrovirales ejercen efectos característicos sobre los depósitos de tejido adiposo visceral y subcutáneo (GEAM, 2014).

El diagnóstico de las alteraciones en la distribución de la grasa corporal es complejo, sobre todo en sus fases iniciales. Los métodos utilizados son muy variados: desde la autovaloración del paciente, mediante cuestionarios, o la información del paciente que refiere que “su cuerpo ha cambiado”, a la valoración por parte del médico, ya sea subjetiva u objetiva por distintos medios. Los más sencillos y asequibles son: índice de masa corporal (IMC= peso/talla<sup>2</sup>), medida de la cintura, índice cintura-cadera, y valoración clínica subjetiva de la LD. Otros serían: ecografía, bioimpedancia, tomografía axial computerizada (TAC), resonancia magnética nuclear, densitometría radiológica de doble energía (DEXA) y láser scan.

Para la prevención de las anomalías por alteración distribución grasa corporal, se recomienda realizar una valoración de la composición corporal a todos los pacientes en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH o al inicio del seguimiento, antes del inicio del TAR y anualmente con posterioridad. El método de medida de elección entre los más complejos es el DEXA. Para determinar la existencia de acúmulo de grasa intraabdominal se recomienda la tomografía. Como modo de prevención de la lipoatrofia periférica se recomienda el uso de abacavir o tenofovir en lugar de los análogos de la timidina (estavudina y zidovudina) (GEAM, 2014)

### **1.3.3.2. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado**

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) en población general es elevada y se estima en 0,5% para DM tipo 1 y aproximadamente 8% para DM tipo 2 en los países desarrollados (Mokdad AH, 2003). La prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado es mayor en los pacientes con infección por VIH con un rango que varía entre un 10-25% y un 5-10% de nuevos diagnósticos de DM siendo la incidencia de DM cuatro veces mayor que en la población general (GEAM, 2014)

Los análisis de cohortes de pacientes con infección por VIH que reciben TAR señalan un aumento en la incidencia de resistencia insulínica (RI) y de DM tipo 2. Estos estudios sugieren una asociación entre el TAR, la lipodistrofia y la aparición de RI o DM. Entre los factores relacionados con el aumento de la incidencia de enfermedad cardiovascular en población VIH se han comunicado además de factores de riesgo cardiovascular clásicos, el propio papel inflamatorio del VIH sobre el endotelio vascular, la lipodistrofia y las alteraciones metabólicas inducidas por el TAR. La RI estaría relacionada directamente con la lipodistrofia y sería en parte responsable de la disfunción endotelial y de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado observadas en los pacientes con infección por VIH (GEAM, GESIDA, SPNS, 2008).

### 1.3.3.2.1. Definiciones

La DM cursa con concentraciones elevadas de glucemia plasmática, y se clasifica en tipo 1 y tipo 2, ambas con mecanismos etiopatogénicos completamente diferentes. La DM tipo 2 requiere la progresión desde la tolerancia normal a la glucosa a las concentraciones elevadas y persistentes de la glucemia. El fenómeno inicial es la RI definida por la presencia de hiperinsulinemia con la que el organismo intenta compensar la resistencia periférica a la acción de la insulina. Posteriormente conforme la RI aumenta se produce un agotamiento progresivo de las células  $\beta$  pancreáticas que conlleva una elevación en las concentraciones de glucemia, que explican la glucemia basal alterada y la intolerancia a la glucosa. Finalmente el fallo de las células  $\beta$  en el control glucémico conduce a la DM tipo 2 (GEAM, GESIDA, SPNS, 2008).

La definición de DM y de las alteraciones del metabolismo de la glucosa varía según las diferentes sociedades científicas. Los criterios diagnósticos más utilizados son los de la ADA (*American Diabetes Association*) establecidos en 1997, modificados en 2003 (Genuth S, 2003) y que continúan hasta el momento actual (ADA, 2013) (Tabla 3).

**Tabla 3. Criterios diagnósticos de alteraciones del metabolismo de la glucosa**

	HbA1c	Glucemia plasmática en ayunas	Glucemia al azar	Glucemia a las 2h de TSOG**
<b>Normal</b>	<5,7%	< 100 mg/dL	-	< 140 mg/dL
<b>Glucemia basal alterada</b>	5,7–6,4%	100-125 mg/dL	-	
<b>Intolerancia a la glucosa</b>	-	-	-	140-199 mg/dL
<b>Diabetes mellitus*</b>	$\geq 6,5\%$	$\geq 126$ mg/dL	$\geq 200$ mg/dL más síntomas	$\geq 200$ mg/dL

\*Diagnóstico de DM exige confirmar el resultado en una segunda determinación y por cualquiera de los otros métodos.

\*\* TSOG: test de sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa.

Fuente: ADA, 2013.

La glucemia basal alterada (GBA) y la intolerancia a la glucosa (ITG) son situaciones intermedias, indican la presencia de RI y predicen la aparición de DM. La GBA, la ITG y la DM inducen un daño progresivo vascular y, al asociarse a HTA, concentraciones de colesterol-LDL superiores a 130 mg/dL, sobrepeso o tabaquismo aumentan considerablemente el RCV de estos pacientes (GEAM, 2014).

### 1.3.3.2.2. Pruebas diagnósticas de Resistencia insulínica

Uno de los mayores problemas para evaluar la RI es la carencia de criterios diagnósticos bien definidos y homogéneos. Las pruebas utilizadas para diagnosticar la RI son las siguientes:

- Pinzamiento (*clamp*) euglucémico hiperinsulinémico. Es el método de referencia. Su complejidad impide utilizarla como prueba diagnóstica en la práctica clínica.
- Índice HOMA-R (*homeostasis model assessment of insulin resistance*). Es un índice indirecto de RI y obtenido a partir de glucemia e insulinemia basales. El índice HOMA-R es la prueba más utilizada para determinar indirectamente la RI. Su limitación es la gran variabilidad observada en la práctica clínica y que explica los resultados dispares al estudiar la prevalencia de RI en diferentes poblaciones. La fórmula es la siguiente:  $\text{HOMA-R} = \frac{\text{Insulina basal (microU/mL)} \times \text{Glucemia basal (mg/dL)}}{22,5}$ . Se define RI cuando  $\text{HOMA-R} \geq 3,8$  (Ascaso JF, 2001).
- Concentraciones de insulina basal elevadas:  $\geq 16,7$  microU /mL.
- Índice de verificación cuantitativa de la sensibilidad a la insulina (QUICKI). Este índice disminuye cuando empeora la RI y se correlaciona mejor con la prueba del clamp euglucémico que con el índice HOMA-R o la determinación de insulina en ayunas. La fórmula utilizada es:  $\text{Índice QUICKI} = 1 / [\log. \text{Glucosa(mg/dL)} + \log. \text{Insulina (}\mu\text{U/mL)}]$ .
- Prueba de sobrecarga intravenosa de glucosa. La determinación del índice de insulínresistencia HOMA-R de forma basal en el contexto de una sobrecarga intravenosa de glucosa (CIGMA) presenta una gran correlación con la sensibilidad a la insulina determinada con el clamp euglucémico, tanto en población diabética



como en pacientes sanos. La prueba consiste en la colocación de un acceso intravenoso para extraer tres determinaciones basales de insulina y glucosa, en intervalos de 5 min. Se utiliza la media de estas determinaciones para el cálculo del HOMA-R. A continuación, se inicia el test 2h CIGMA, que consiste en una infusión de glucosa intravenosa a un ritmo constante de 180 mg/min durante 120 min. Se extraen tres muestras a los 120, 125 y 130 min. para la determinación de glucosa e insulina plasmática. De nuevo, la media aritmética de estas variables se emplea para estimar el grado de sensibilidad a la insulina mediante HOMA-R. Un mayor CIGMA-HOMA-R denota una menor sensibilidad a la insulina. (GEAM, GESIDA, SPNS, 2008).

#### **1.3.3.2.3. Etiopatogenia de la Diabetes mellitus y la Insulinresistencia en la infección por VIH**

El paciente con infección VIH comparte los mismos factores de riesgo que la población general para el desarrollo de RI y DM. Pero además, existen factores de riesgo específicos en estos pacientes que podrían explicar la mayor incidencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado observadas en pacientes con infección VIH (Tabla 4).

**Tabla 4. Factores de riesgo asociados a desarrollo de resistencia insulínica y diabetes mellitus en población general y específicos de pacientes con infección por VIH**

Población general	Específicos población VIH
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad <math>\geq 45</math> años</li> <li>• Índice de masa corporal <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Historia familiar en primer grado de DM</li> <li>• Falta de actividad física</li> <li>• Pertenecer grupo étnico con elevado riesgo DM (afro-americanos o hispanos)</li> <li>• Historia de recién nacido con peso <math>&gt; 4,1</math> Kg</li> <li>• Diabetes mellitus gestacional</li> <li>• Hipertensión arterial (TA <math>\geq 140/90</math> mg/dL)</li> <li>• Dislipemia:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Colesterol-HDL <math>\leq 35</math>mg/dL</li> <li>◦ Triglicéridos <math>\geq 250</math> mg/dL</li> </ul> </li> <li>• Diagnóstico previo de GBA o de ITG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lipodistrofia</li> <li>• Fármacos antirretrovirales:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Inhibidores proteasa</li> <li>◦ Análogos timidínicos</li> </ul> </li> <li>• Co-infección por virus hepatitis C</li> <li>• Uso de pentamidina parenteral</li> <li>• Hipogonadismo</li> </ul>

\*Diagnóstico de DM exige confirmar el resultado en una segunda determinación y por cualquiera de los otros métodos.

\*\* TSOG: test de sobrecarga oral con 75 gramos de glucosa.

Fuente: GEAM, 2014.

Los fármacos antirretrovirales pueden contribuir directamente al desarrollo de RI y DM (Moyle G, 2007; Samaras K, 2008). Los mecanismos patogénicos por los que estos fármacos pueden desarrollar RI son complejos y no suficientemente conocidos. Establecer una asociación directa de un fármaco antirretroviral concreto con la RI es difícil, ya que existen muchas variables que pueden provocar resultados discordantes como por ejemplo, el resto de fármacos acompañantes, la exposición previa a otros antirretrovirales, la presencia de lipodistrofia o los factores de riesgo intrínsecos de los propios pacientes. Con frecuencia, cuando se suspende la administración del antirretroviral presumiblemente implicado, no mejora la sensibilidad a la insulina y ello impide establecer un efecto directo del propio fármaco.

- A. Inhibidores de la proteasa (IP): Son los fármacos más estudiados en relación con la RI y la DM. Existen datos suficientes que relacionan directamente el uso de IP con la aparición de RI y DM en pacientes VIH (Gan SK, 2002). Estudios en voluntarios sanos sin infección por VIH han demostrado que la exposición a indinavir o lopinavir/ritonavir puede inducir la aparición de RI (Noor MA, 2001; Lee GA, 2004). El mecanismo por el que estos fármacos pueden producir RI no se conoce con exactitud. No todos los IP tendrían la misma capacidad de producir RI. La administración de nelfinavir, amprenavir (Lee GA, 2007) o atazanavir (Noor MA, 2006) potenciados o no con ritonavir no ha demostrado alterar la sensibilidad a la insulina, incluso en estudios realizados mediante clamp euglucémico.
- B. ITIAN: Los análogos timidínicos, estavudina y zidovudina (Shlay JC, 2005) se han relacionado con el desarrollo de lipoatrofia y RI. Estudios recientes señalan que la toxicidad mitocondrial inducida por los análogos de los nucleósidos podría facilitar el desarrollo de diabetes (Hemkens LG, 2014; Blümer R, 2008; Tien PC, 2007).
- C. ITINAN: No se ha demostrado que estos antirretrovirales incluida la etravirina, se asocien al desarrollo de RI. Efavirenz (EFV) puede alterar el perfil lipídico y recientemente se ha asociado en un único estudio con un mayor riesgo de lipodistrofia (Riddler SA, 2008). No se ha relacionado con la RI, pero se conoce que la sustitución de EFV por un IP no mejora el perfil lipídico ni la RI inducidas por este fármaco (Estrada V, 2002).

Ninguno de los nuevos fármacos antirretrovirales contribuye significativamente al desarrollo de diabetes (Hemkens LG, 2014).

#### **1.3.3.2.4. Epidemiología de la Resistencia insulínica y Diabetes en población con infección por VIH**

La frecuencia de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado observada en pacientes con infección por VIH varía según los estudios realizados. Las diferencias observadas pueden obedecer a diferentes factores: criterios utilizados para la definición de RI o DM, características diferenciales de las poblaciones estudiadas, factores de confusión no suficientemente analizados,

las propias limitaciones de los estudios observacionales y sobretodo los antirretrovirales utilizados mayoritariamente en el momento en el que se han realizado los estudios.

En la tabla 5 se muestran los principales estudios que han analizado la prevalencia o incidencia de RI (GEAM, GESIDA, SPNS, 2008).

**Tabla 5. Incidencia y prevalencia de resistencia insulínica en pacientes con infección por VIH**

Autor	Diseño estudio	N/ seguimiento	Resultados (Prueba diagnóstica)	Factores asociados
<b>Palacios R, 2006</b>	Observacional de cohortes	n= 137/48 sem.	Incidenia:13% (HOMA-R)	Indinavir, Hepatitis C, IMC elevado, Lipodistrofia
<b>Jones C, 2005</b>	Transversal	n= 378	Prevalencia: • 17% (HOMA-R) • 21% (insulina ayunas) • 51% (QUICKI)	TAR(IP) TAR (NN)
<b>Brown TT, 2005</b>	Transversal	533 VIH + 755 VIH – (varones)/ 4 años	Prevalencia: • VIH (+): 36% • VIH (-): 22% • (Insulina en ayunas)	Infección por VIH, IP, Indinavir, ITIAN, Estavudina, ↑Edad, ↑IMC, Nadir CD4+, no caucásico

Fuente: GEAM, GESIDA, SPNS, 2008.

#### 1.3.3.2.5. Resistencia Insulínica, Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular

La insulina tiene múltiples acciones metabólicas, incluyendo efectos sobre el sistema vascular y el sistema fibrinolítico. La insulina potencia la vasodilatación dependiente de la función endotelial mediante la producción de óxido nítrico, por otra parte las moléculas LDL de pequeño tamaño, que son consecuencia de la resistencia insulínica (RI) y la hipertrigliceridemia asociada, son factores independientes de disfunción endotelial. Otros mecanismos no suficientemente conocidos podrían producir disfunción endotelial en pacientes con RI (Yki-Järvinen H, 2003). La RI se ha asociado a la propia infección por VIH, a la lipodistrofia (Grinspoon S, 2003; Chen D , 2001; Woerle H, 2003) y a determinados fármacos antirretrovirales como los IP y algunos ITIAN (Bitnun A, 2005; Brown T, 2005).

Algunos estudios han revelado que es la distribución de la grasa corporal y no la cantidad (obesidad), la determinante de la aparición de enfermedades vasculares y metabólicas. El acúmulo de grasa visceral intraabdominal, similar al que ocurre en algunos pacientes con infección por VIH y lipodistrofia, parece jugar un papel crucial en el desarrollo de DM, dislipemia, HTA y en la progresión de la arteriosclerosis (Leow MKS, 2003; Estrada V, 2006; Matsuzawa Y, 2005). Esta concentración de grasa intrahepatocitaria se correlaciona fielmente con la insulinemia basal y con medidas directas de sensibilidad insulínica. Las alteraciones en la homeostasis de la insulina y la disfunción del tejido adiposo como órgano endocrino/paracrino multifuncional podrían ser fundamentales para explicar el fenómeno de la lipodistrofia en los pacientes con infección por VIH. El tejido adiposo produce un elenco de hormonas implicadas en la homeostasis energética, el sistema fibrinolítico, el sistema inmune, la homeostasis vascular y la respuesta inflamatoria. Estudios recientes han demostrado que el adipocito es capaz de producir y secretar unas sustancias bioactivas llamadas “adipocitokinas”. La mayoría de estas citokinas presentan actividad inmunomoduladora y actúan como reguladoras del metabolismo de forma sistémica y autocrina / paracrina (Bozzette SA, 2003). La hipersecreción de adipocitokinas “ofensivas” tales como el PAI-I (inhibidor del activador del plasminógeno), FNT-alfa (factor de necrosis tumoral) y de otras moléculas proinflamatorias como la interleukina-6 (IL-6), junto a la hiposecreción de adipocitokinas “defensivas” como la adiponectina, podrían condicionar el desarrollo de DM, dislipemia, HTA y arteriosclerosis (Yki-Jarvinen H, 2005; Petersen KF, 2006; Matsuzawa YM, 2004). La RI con la hiperinsulinemia consiguiente, los estados pre-diabetes y la DM propiamente dicha incrementan el RCV de los sujetos que la padecen (Pyorala M, 1998). La RI estaría en la génesis del llamado Síndrome Metabólico que abarca la presencia en un mismo sujeto de anomalías en metabolismo hidrocarbonado, obesidad, HTA y alteraciones lipídicas con perfil aterogénico. Los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo muy elevado de desarrollar DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular ya que se acompaña de niveles elevados de biomarcadores como la proteína C reactiva, la interleukina-6 y el PAI-1 que inducen un estado protrombótico y proinflamatorio que favorecen la aterogénesis. (GEAM, GESIDA, SPNS, 2008).

### **1.3.3.3. Alteraciones del metabolismo lipídico**

Los pacientes con infección por VIH que nunca han recibido tratamiento se suele observar un patrón característico, con colesterol total (CT) y HDL colesterol (HDLc) bajos, y triglicéridos elevados (GEAM, 2014).

El perfil lipídico más frecuentemente observado con más frecuencia en pacientes en TAR suele ser el de la dislipemia aterogénica, caracterizada por HDLc bajo y triglicéridos elevados, acompañado de elevaciones variables de CT y LDLc. Habitualmente este patrón se asocia a partículas de LDLc aterogénicas, densas y pequeñas (Oh J, 2007; GEAM 2014). En su génesis intervienen múltiples factores, entre los que destacan los directamente relacionados con el uso de antirretrovirales, en especial ritonavir, factores inmunológicos, hormonales y otros de base genética no bien identificados.

Los diferentes estudios epidemiológicos registran prevalencias de desarrollo de hipertrigliceridemia entre el 60%-100% de pacientes con TAR y, entre 10%-70% de hipercolesterolemia. Esta dispersión de valores responde a la falta de uniformidad en los criterios utilizados para la definición de dislipemia y a los diferentes fármacos implicados en cada estudio (GEAM, GESIDA, SPNS, 2008).

Este patrón de dislipemia varía con los distintos regímenes de TAR y ocurre sobre todo en los que contienen IP potenciados con ritonavir. Los ITIAN se han asociado a disfunción mitocondrial con acidosis láctica y recientemente se ha observado asociación a dislipemia con algunos de ellos como la estavudina y la zidovudina. Los ITINAN producen menor grado de dislipemia que los IP, sobre todo la nevirapina (Masia-Canuto M, 2006). Existen determinados antirretrovirales que se asocian a una respuesta de lípidos favorable, como atazanavir (ATV), nevirapina (NVP), saquinavir (SQV), tenofovir (TDF) o abacavir (ABC). Los nuevos fármacos maraviroc (MVC), darunavir (DRV), etravirina (ETV) y raltegravir (RTG), presentan muy buena tolerancia lipídica en los escasos ensayos y experiencia que existe sobre ellos.

En ocasiones, se plantea como primer escalón del tratamiento de la hiperlipemia la modificación del TAR antes que el uso de agentes específicos hipolipemiantes. Los pacientes VIH con dislipemia deben ser considerados como mínimo de alto RCV por lo que su objetivo terapéutico será LDLc menor de 100 mg/dL (GEAM, 2014).

Dado que la enfermedad cardiovascular es más frecuente en pacientes con infección por VIH según evidencia epidemiológica, que presentan una inflamación crónica con alta prevalencia de FRCV tradicionales el Panel de expertos del Grupo de estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de sida (GeSIDA) considera que los pacientes VIH deberían alcanzar unos niveles de LDLc colesterol inferiores a los considerados ideales en las recomendaciones NCEP-ATPIII. Las guías más recientes de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan que los pacientes con infección por VIH deberían ser considerados como mínimo de alto riesgo cardiovascular, y en ellos el objetivo de LDLc debe estar por debajo de 100 mg/dl (GEAM, 2014).

La prevalencia en nuestro medio del síndrome metabólico en pacientes con infección por VIH en tratamiento, no difiere significativamente con el observado en la población general (Jericó C, 2005; Masiá M, 2012), si bien en pacientes que presentan lipoatrofia su prevalencia es ligeramente superior (Estrada V, 2006; GEAM, 2014).

#### **1.3.3.4. Otras alteraciones metabólicas**

##### **Disfunción gonadal**

El hipogonadismo asociado a VIH es una alteración endocrina frecuente en varones con infección por VIH (Crum-Cianflone NF, 2007; Rietschel P, 2000). La prevalencia del hipogonadismo en la era pre-TAR oscilaba entre 30-50% en varones que presentaban caquexia asociada a sida. En la actualidad, el hipogonadismo está presente en el 17-25% de los varones que reciben TAR (Crum-Cianflone NF, 2007; Rietschel P, 2000; Crum NF, 2005). Estas tasas de disfunción gonadal son muy superiores a las reportadas en población adulta sana, que se estima aproximadamente en un 6% de los varones entre 40 y 69 años según datos del *Massachussets Male Aging Study* (Araujo AB, 2004). La disfunción gonadal se asocia a un

descenso de la masa muscular, capacidad funcional, pérdida de masa ósea, anemia, trastornos cognitivos, depresión y pérdida de calidad de vida (Crum NF, 2005; Cohan GR, 2006). El hipogonadismo puede contribuir a la disfunción eréctil (DE) en estos pacientes con infección por VIH (Cofrancesco J Jr, 1997).

Los esteroides sexuales están implicados en la regulación de un gran número de procesos fisiológicos tales como la compliance arterial, función endotelial, metabolismo de las lipoproteínas, homeostasis insulínica, composición corporal y distribución de la grasa corporal (Turgeon JL, 2006; Foresta C, 2006). Estos hallazgos, junto con estudios epidemiológicos recientes, sugieren la inserción de las concentraciones bajas de testosterona sérica en la lista de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en la población general (Basaria S, 2007).

La pérdida de andrógenos en hombres se ha asociado con un descenso de la *compliance* (distensibilidad) arterial central y se ha sugerido el efecto protector de los andrógenos como antiaterogénico debido a su efecto inmunomodulador sobre el desarrollo y estabilidad de la placa de ateroma (Dockery F, 2003; Malkin CJ, 2003). Los estudios por imagen del grosor de la íntima media carotídea (GIM) sugieren que el hipogonadismo masculino podría estar asociado con un incremento en la arteriosclerosis, traduciendo la presencia de cambios subclínicos. En tres estudios de cohortes con varones sin infección por VIH con edades comprendidas entre 40-70 años, mayores de 70 años y entre 25-84 años, la presencia de menores concentraciones plasmáticas de Testosterona Libre predijo un mayor GIM de arteria carótida común determinado mediante ecografía, independientemente del resto de FRCV (Muller M, 2004; Mälkinen J, 2005; Svartberg J, 2006).

El endotelio posee un papel fundamental en el control del tono vascular y el flujo sanguíneo, siendo la disfunción endotelial el primer paso del proceso arteriosclerótico (Verma S, 2003). En los últimos años, se ha demostrado que la monocapa endotelial dañada es restaurada por un pool de células progenitoras circulantes inmaduras (CP) y otro de células endoteliales progenitoras circulantes más maduras (CPE). El número y función de estas células progenitoras puede ser considerado como un predictor independiente de futuros eventos cardiovasculares (Werner N, 2005). Un estudio revela una reducción significativa de CP y CPE en los pacientes con



hipogonadismo hipogonadotropo con respecto a controles eugonadales (Foresta C, 2006). El tratamiento sustitutivo con testosterona indujo un incremento significativo de estas células ricas en receptores androgénicos, estando la magnitud de la respuesta ligada a la restauración de unas concentraciones normales de testosterona. Estos hallazgos revelan el papel de la testosterona en los pasos de maduración y proliferación de la diferenciación de CP y CPE, de forma directa sobre sus receptores androgénicos, o tras su conversión en  $17\beta$ -estradiol por la enzima aromatasa P-450 (Foresta C, 2006). Estos resultados concuerdan con los resultados en modelos animales, en los cuales la suplementación de testosterona ha demostrado inhibir la formación de ateroma (Alexandersen P, 1999). Estos hallazgos sugieren la inclusión de los niveles bajos de testosterona sérica en la lista de factores de riesgo cardiovascular en población general y en pacientes con infección por VIH.

Existen dos sistemas importantes regulados por los receptores esteroideos, responsables de controlar el metabolismo de las lipoproteínas y el proceso hemostático-trombótico. A pesar de que su localización está principalmente fuera del aparato cardiovascular, tienen un importante impacto en la fisiología y la enfermedad cardiovascular. Los datos epidemiológicos sugieren que las concentraciones de testosterona están asociadas con un perfil lipídico beneficioso, con correlaciones negativas con el colesterol total, LDLc, triglicéridos y ácidos grasos libres, y una asociación positiva con HDLc (Haffner SM, 1993). Existe una asociación inversa entre testosterona y las concentraciones séricas de fibrinógeno, PAI-I y factor VII, condicionando la presencia de hipogonadismo un desplazamiento del balance hemostático hacia un incremento en la coagulación (Hak AE, 2002).

En varones sanos con concentraciones séricas normales de andrógenos existe una relación inversa entre insulinemia y testosterona sérica, y ésta permanece constante tras ajustar por edad, IMC y grasa visceral (Seidell J, 1990). En sujetos hipogonadales sin infección por VIH los niveles de insulina están aumentados frente a sujetos eugonadales (Simon D, 1997). En varones con infección por VIH, las concentraciones de insulina basal y el índice HOMA, se correlacionan de forma inversa con la concentración endógena de andrógenos.

## Vitamina D

La insuficiencia de vitamina D es común en la población general (Holick MF, 2011). Se estima una alta prevalencia en la infección VIH, entre 70,3 y 83,7% (Viard JP, 2011; Dao CN, 2011). La inflamación crónica debida a la infección por VIH y la alteración del metabolismo de la vitamina D por algunos fármacos antiretrovirales se han asociado a déficit de vitamina D en pacientes VIH, que por otro lado están expuestos a los factores tradicionales asociados al déficit de vitamina D en la población general (Viard JP, 2011; Dao CN, 2011). Recientemente, el estudio EuroSIDA mostró que el déficit de vitamina D es un cofactor importante en la progresión de la enfermedad y la mortalidad por VIH, en el contexto de un TAR eficiente y extendido (Viard JP, 2011).

El metabolito activo de la vitamina D, 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D, es una hormona esteroidea que regula la transcripción de aproximadamente 200 genes. La mayoría de estos genes están implicados en la homeostasis calcio-hueso, sistema inmune y sistema cardiovascular o metabólico (Rosen CJ, 2011). Estudios epidemiológicos y ensayos clínicos han sugerido asociación entre insuficiencia de vitamina D (25OHD <75 nmol/L) y densidad mineral ósea baja, HTA, depresión, deterioro cognitivo, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, cáncer y enfermedad cardiovascular (Rosen CJ, 2011; Holick MF, 2011).

Se han propuesto varios mecanismos patogénicos para explicar el papel de los niveles de vitamina D en la enfermedad cardiovascular. La vitamina D influye en la función de la célula muscular lisa y la célula endotelial mediante efecto antiproliferativo en el músculo liso vascular (Wu-Wong JR, 2006) o mediando en la inflamación por medio de la regulación de la diferenciación de linfocitos y monocito-macrófagos y liberación de citoquinas (Zehnder D, 2002). La vitamina D también modula el sistema renina angiotensina aldosterona (Li YC, 2002). Diferentes autores sugieren que la vitamina D podría proteger de la arteriosclerosis, la calcificación vascular, la rigidez arterial y la disfunción endotelial (Oh J, 2009; Giallauria F, 2012). Sin embargo, estudios observacionales e intervencionistas han mostrado resultados inconsistentes en cuanto a la asociación entre la insuficiencia de vitamina D y el GIM carotídeo en la población general y en pacientes VIH (Autier P, 2014; Ross AC, 2011; Choi AI, 2011).

### 1.3.4. ESTUDIOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

Las personas con infección por VIH tienen mayor riesgo cardiovascular (RCV) y mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, sobre todo de IAM, que la población general sin infección por VIH (Islam FM, 2012; Triant VA, 2014). Este incremento del RCV probablemente es multifactorial. El TAR aumenta de forma muy importante la esperanza de vida con el subsiguiente envejecimiento de la población VIH. Como ya se ha comentado, la prevalencia de tabaquismo es mayor en pacientes con infección por VIH que en población general. El TAR puede aumentar la prevalencia de algunos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales, como la dislipemia, la RI y la DM, y dudosamente la HTA. El TAR por efecto directo, sobre todo relacionado con inhibidores de la proteasa (IP) puede incrementar el RCV; y la propia infección por VIH también puede aumentar el RCV.

Los resultados de los estudios que analizan la relación entre riesgo vascular e infección por VIH son controvertidos. Aunque algunos estudios no han observado aumento en la frecuencia de enfermedad cardio y cerebrovascular con el TAR (Bozzette SA, 2003; Klein D, 2002; Coplan PM, 2003), la mayoría de ellos sí han demostrado esta asociación (Islam FM, 2012; Triant VA, 2014; Currier JS, 2008).

El estudio prospectivo observacional DAD (*Data Collection on Adverse Events of AntiHIV Drugs*) realizó un seguimiento a 23.430 pacientes desde 1999. En el análisis publicado en 2003 (Friis-Moller N, 2003b) se objetivó que el TAR se asociaba de forma independiente a un aumento relativo del 26% en la tasa de IAM por año de exposición durante los primeros 4 a 6 años de tratamiento. Un análisis posterior (Friis-Moller N, 2007), sobre 345 pacientes que habían presentado un IAM, demostró que el TAR se asociaba a un aumento de la incidencia de IAM. Analizando el impacto de los diferentes fármacos y tras ajuste por factores de riesgo, el RR de IAM por año de exposición a IP fue 1,16 (IC 95%, 1,10-1,23) que se atenuaba al controlar la dislipemia aunque persistía significativo; mientras que el riesgo para ITINAN no fue significativo. No se encontró relación entre IAM y marcadores de infección por VIH tales como sida, menor recuento de linfocitos CD4+ o niveles mayores de carga viral. Los factores

de riesgo tradicionales se asociaron de forma significativa a la incidencia de IAM. El riesgo para mayor edad, sexo masculino, tabaquismo, colesterol elevado, HDLc bajo y DM era similar al de otros estudios de individuos sin VIH. Por tanto se sugiere que las alteraciones lipídicas del TAR contribuyen al aumento del riesgo observado. Aunque el estudio demuestra un aumento relativo en el riesgo cardiovascular con el tiempo de exposición al TAR, en parte debido a la presencia de uno o más factores de riesgo, el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular es bajo para la mayoría de estos pacientes y por el momento su significación clínica continúa dudosa. Sólo estudios aleatorizados controlados podrían establecer una relación causal entre exposición a TAR, sobre todo IP, y riesgo de IAM (Currier JS, 2008).

El estudio SMART, que comparaba la continuidad del TAR respecto a tratamiento intermitente con periodos de interrupción, se paró precozmente al observar en el grupo de tratamiento intermitente una mayor mortalidad y morbilidad relacionada con el sida y con otros procesos relacionados, incluyendo enfermedad cardiovascular (SMART Study group, 2006). En pacientes *naïve* o que no habían recibido tratamiento al menos los 6 meses previos a su inclusión en el estudio, el inicio del TAR con linfocitos CD4+ >350 células/μl respecto a su inicio con <250 células/μl reducía las enfermedades oportunistas y otros eventos serios no asociados a sida como las enfermedades cardiovasculares, renales o hepáticas (SMART Study group, 2008).

En la actualidad no se recomienda la suspensión del TAR y se plantea el inicio del mismo en estadios más precoces (CD4+ >350 células/ μl) en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

El análisis de la asociación de los ITIAN con el riesgo vascular mostró un resultado inesperado de un aumento del riesgo de IAM asociado al tratamiento actual o reciente con abacavir (RR 1,90; IC 95%, 1,47-2,45) y didanosina (RR 1,49; 1,14-1,95), no explicable por los FRCV. No se encontró asociación para zidovudina, estavudina o lamivudina (DAD Study group, 2008). Cuando se analizó esta asociación en los pacientes incluidos en el estudio SMART, se reprodujeron los resultados para abacavir pero no con didanosina (SMART/INSIGHT, 2008).

Además de los factores asociados con el VIH y el TAR, es importante tener en cuenta los factores tradicionales de riesgo cardiovascular (Tablas 6 y 7), muchos de los cuales son más prevalentes en los pacientes infectados por VIH, como el tabaquismo y los hábitos de vida no saludables (GEAM, 2014). El tabaquismo es el principal factor de riesgo cardiovascular en los pacientes con infección por VIH en nuestro entorno, donde puede alcanzar una prevalencia cercana al 70% (Bernal E, 2007). El consumo crónico de cocaína puede asociarse también con enfermedad coronaria silente (Lai S, 2008).

Aunque la repercusión global de los eventos cardiovasculares en la morbilidad y mortalidad a largo plazo de los pacientes con infección por VIH es todavía limitada, es previsible que la incidencia de eventos vasculares siga aumentando conforme aumenta la edad de los pacientes y se prolonga la duración del TAR. Identificar los pacientes con elevado riesgo de sufrir eventos cardiovasculares es esencial para poder adoptar medidas preventivas y debería formar parte de la evaluación clínica ordinaria de los pacientes con infección por VIH, especialmente de los que reciben TAR (GEAM, 2014).

**Tabla 6. Principales factores de riesgo cardiovascular**

---

**No modificables**

- Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (en pariente de primer grado, antes de los 55 años si es hombre o antes de los 65 años si es mujer)
- Edad (varón  $\geq 45$  años; mujer  $\geq 55$  años o menopausia precoz sin tratamiento hormonal sustitutivo)
- Sexo masculino

**Modificables**

- Tabaquismo
  - Hipertensión arterial ( $\geq 140/90$  mmHg o en tratamiento)
  - Diabetes (a)
  - Colesterol LDL elevado (límite alto, 130-159 mg/dl; alto, 160-189 mg/dl; muy alto,  $\geq 190$  mg/dl)
  - Colesterol HDL bajo ( $< 40$  mg/dl en hombres y  $< 50$  mg/dl en mujeres) (b)
  - Obesidad
    - Inactividad física
    - Dieta aterogénica
- 

(a) La DM se considera un factor de riesgo equivalente a la cardiopatía isquémica.

(b) Un colesterol HDL elevado ( $\geq 60$  mg/dl) es un factor protector.

Fuente: GEAM, 2014.

**Tabla 7. Factores de riesgo cardiovascular emergentes**

<b>Lipídicos</b>
• Triglicéridos elevados
• Lipoproteína (a) elevada
• Partículas de LDL colesterol pequeñas y densas
• Apolipoproteína B elevada
• Apolipoproteína A-I reducida
• Cociente colesterol total/colesterol HDL elevado
<b>No lipídicos</b>
• Homocisteína sérica elevada
• Factores protrombóticos
• Marcadores inflamatorios, sobre todo PCR
• Glucosa basal alterada (110-125 mg/dL)

Fuente: GEAM, 2014.

La evaluación del riesgo cardiovascular y estrategias de prevención consiste en estimar el riesgo individual de sufrir un evento cardiovascular con la mayor exactitud posible y de actuar sobre los factores de riesgo modificables, con mayor o menor intensidad dependiendo del riesgo estimado. En la mayoría de los casos, el riesgo individual se estima a partir de los factores tradicionales de riesgo, mediante la ecuaciones derivadas del estudio Framingham o del proyecto europeo SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*). Se debe identificar también a los pacientes que ya han sufrido un evento coronario previo, a los que presentan enfermedad arteriosclerótica en lechos vasculares no coronarios (enfermedad carotídea, aneurisma aórtico o enfermedad vascular periférica) y a los diagnosticados de DM, ya que en estos casos el RCV es elevado, independientemente de la estimación que pueda realizarse a partir de los factores de riesgo tradicionales (NCEP-ATPIII, 2002).

Aunque las recomendaciones para pacientes con infección por VIH siguen la línea de las directrices para la prevención cardiovascular de la población general, es importante tener en cuenta las características singulares de los pacientes infectados por VIH y la importancia del estado inflamatorio persistente asociado, que podría empeorar o acelerar el desarrollo de la arteriosclerosis y traducirse en un aumento en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

La activación de la respuesta inflamatoria sistémica y el aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares observado después de la interrupción del TAR (El-Sadr WM, 2006; Calmy A, 2009) ratifica el papel del propio virus y del estado pro-inflamatorio en la arteriosclerosis de los pacientes infectados por VIH (GEAM, 2014).

El riesgo cardiovascular de los pacientes se debe evaluar al menos una vez al año (Panel de Expertos de GeSIDA, 2013). Para evaluar el riesgo cardiovascular es necesario seguir un proceso ordenado en el que debe identificarse sistemáticamente la presencia de los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (Tabla 6), identificar la existencia de enfermedad coronaria o equivalentes que confieren un riesgo cardiovascular similar, y finalmente cuantificar el riesgo y clasificar a los pacientes según la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años (GEAM, 2014).

1. *Identificar la presencia de los principales FRCV*: los principales FRCV, identificados en el estudio de Framingham hace más de 50 años, siguen constituyendo el patrón de referencia para valorar el riesgo de sufrir enfermedad coronaria (Tabla 9) y forman la base de las recomendaciones para la prevención de la enfermedad coronaria en la población general. De igual modo, en los pacientes con infección por VIH, la presencia de estos factores explica la mayoría de los eventos coronarios observados (Law MG, 2006) y por ello se ha recomendado aplicar las mismas estrategias preventivas que en la población general. La glucemia basal en ayunas y los niveles séricos de lípidos deben evaluarse en cada visita (Panel de Expertos de GeSIDA, 2013)

Con respecto al síndrome metabólico, tanto las directrices del *National Cholesterol Education Program* (NCEP), como las de la *International Diabetes Federation* (IDF) exigen la medición de la circunferencia de cintura para evaluar la obesidad abdominal como uno de los componentes esenciales de este síndrome (Tabla 8) (GEAM, GESIDA, SPNS, 2008).

**Tabla 8. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico, según *National Cholesterol Educational Program* (NCEP) ATP III<sup>(a)</sup> y la *International Diabetes Federation* (IDF)<sup>(b)</sup>**

Factor de riesgo		NCEP-ATP III <sup>(a)</sup>	IDF <sup>(b)</sup>
<b>Obesidad abdominal (circunferencia de cintura)</b>	Hombres	> 102 cm	>94 cm
	Mujeres	> 88 cm	>80 cm
<b>Triglicéridos</b>		≥ 150 mg/dl	≥ 150 mg/dl
<b>Colesterol HDL</b>	Hombres	≤ 40 mg/dl	≤ 40 mg/dl
	Mujeres	≤ 50 mg/dl	≤ 50 mg/dl
<b>Presión arterial</b>		≥ 130/85	≥ 130/85
<b>Glucemia en ayunas</b>		≥ 110 mg/d	≥ 100 mg/dl

<sup>(a)</sup>El diagnóstico se establece cuando se cumplen al menos 3 criterios.; <sup>(b)</sup> El diagnóstico se establece cuando existe obesidad abdominal y al menos otros 2 criterios.

Fuente: GEAM, GESIDA, SPNS, 2008.

2. *Determinar la existencia de enfermedad coronaria o equivalentes que confieren un RCV similar*: es importante reconocer que independientemente de la estimación obtenida a partir de las ecuaciones basadas en los FRCV, los pacientes que han sufrido un evento coronario previo, los que presentan enfermedad vascular en lechos vasculares no coronarios (enfermedad carotídea, aneurisma aórtico o enfermedad vascular periférica) y los diagnosticados de DM se considera que tienen un riesgo alto elevado de sufrir un evento cardiovascular (NCEP-ATP III, 2002; GEAM, 2014). Existen en la actualidad diversas técnicas de imagen no invasivas que pueden contribuir a identificar la presencia de enfermedad vascular silente, entre ellas el grosor íntima-media carotídeo (GIM), el índice tobillo-brazo (ITB) y la cuantificación de calcio coronario mediante Tomografía axial computerizada (TAC). Aunque hasta ahora estas técnicas se han empleado generalmente en investigación, es probable que algunas de ellas puedan incorporarse en el futuro a la práctica clínica. Las mejor validadas son el GIM y el ITB. El GIM se analizará en los siguientes apartados. El ITB es una prueba simple y precisa para detectar enfermedad arterial periférica



en miembros inferiores. Un ITB patológico ( $<0,9$ ) tiene una elevada exactitud para predecir una lesión estenótica en la angiografía y es también un indicador de la presencia de enfermedad arteriosclerótica en otros territorios vasculares y un predictor potente de muerte por causa vascular (Doobay AV, 2005). Aunque en nuestro entorno, la prevalencia de enfermedad arterial periférica en pacientes con infección por VIH no es alta (Bernal E, 2007), teniendo en cuenta la simplicidad del procedimiento y su reconocida capacidad predictora de eventos clínicos en la población general, el ITB podría tener un papel en la evaluación del RCV en los pacientes infectados por VIH.

El calcio coronario medido por TAC evalúa la cantidad de calcio coronario, que correlaciona positivamente con la carga de placa coronaria y por tanto si estuviera elevado identifica enfermedad coronaria y clasifica el riesgo de los pacientes para enfermedad cardiovascular arteriosclerótica. (Thomas DM, 2015).

3. *Cuantificar el riesgo y clasificar a los pacientes según la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años:* el siguiente paso es valorar el RCV individual y clasificar al paciente en función de la probabilidad de que sufra un evento coronario, con el fin de determinar la intensidad de la intervención sobre los FRCV y los objetivos terapéuticos. El RCV se puede estimar a partir de las ecuaciones de Framingham o SCORE. La más usada es la ecuación de Framingham, una fórmula matemática basada en la edad, el sexo, el tabaquismo, el colesterol total, la presión arterial sistólica y la existencia de DM, con la que se calcula la probabilidad de desarrollar un primer evento coronario (IAM o muerte) en los 10 años siguientes. El riesgo global es acumulativo y se obtiene a partir de la puntuación total obtenida de la suma individual de puntos asignados a cada factor de riesgo. Esta ecuación ha sido validada en pacientes con infección por VIH. Se reconoce que la ecuación de Framingham puede sobrestimar el riesgo de enfermedad cardiovascular en población española, ya que sobreestima el riesgo en poblaciones de bajo riesgo, con una baja incidencia de patología coronaria y una prevalencia de los factores de riesgo inferior a la observada en población americana. La fórmula del proyecto SCORE

derivada de cohortes europeas, tiene en consideración el riesgo del país de residencia (España se clasifica como un país de riesgo bajo) y aunque en muchos casos el riesgo estimado con ambas escalas es similar, puede haber discrepancias de hasta del 40% en pacientes con riesgo alto. Su principal inconveniente es que se basa en mortalidad cardiovascular, sin tener en cuenta los eventos cardiovasculares no mortales (Conroy RM, 2003; GEAM, GESIDA, SPNS, 2008).

Tradicionalmente, el riesgo de desarrollar un evento coronario en los próximos 10 años se ha clasificado en la literatura en bajo (<10%), intermedio (10-20%) y alto (>20%). Independientemente de la puntuación obtenida a partir de la ecuación de Framingham, los pacientes que han sufrido un evento coronario previo, los que presentan enfermedad vascular en lechos vasculares no coronarios (enfermedad carotídea, aneurisma aórtico o enfermedad vascular periférica) y los diagnosticados de DM se considera que tienen un riesgo alto (>20%) (NCEP-ATPIII, 2002).

Es importante reconocer también que la ecuación de Framingham no incorpora factores que pueden influir en el RCV asociado a la infección por VIH, como el estado de activación inmune, los marcadores inflamatorios y la resistencia insulínica. En el estudio DAD, se observó que la ecuación de Framingham es un buen predictor de los eventos cardiovasculares observados en los pacientes con infección por VIH, aunque parece infravalorar el riesgo en pacientes en TAR y podría, por el contrario, sobrestimarlo en los que no están recibiendo TAR (Law MG, 2006). La escala de Framingham ha mostrado infraestimar la presencia de arteriosclerosis en pacientes con infección por VIH (Bernal E, 2011; Serrano-Villar S, 2014). Determinados marcadores biológicos de inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo y trombosis, podrían tener utilidad para predecir la existencia de aterosclerosis subclínica en estos pacientes (Calmy A, 2009; Masiá M, 2007; Rodger AJ, 2009; Kristoffersen US, 2009). Entre los biomarcadores que están siendo sometidos a evaluación y que podrían tener un papel en el futuro están la IL-6, la PCR ultrasensible, la IL-10, el inactivador del plasminógeno tisular (PAI), el dímero D y algunas moléculas de adhesión vascular. Datos procedentes del estudio SMART sugieren que algunos de ellos, como la IL-6 y la PCR podrían ser predictores robustos del desarrollo de acontecimientos cardiovasculares (Rodger AJ, 2009). Aunque es

posible que algunos de estos biomarcadores puedan contribuir a identificar a algunos pacientes más susceptibles de presentar un acontecimiento cardiovascular, su eficacia diagnóstica no ha sido todavía establecida y, por tanto, no puede recomendarse su uso rutinario en la práctica clínica (Cerrato E, 2015; GEAM, GESIDA, SPNS, 2008).

### **1.3.5. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR Y VIH**

Entre un 1 y un 5% de los pacientes con infección por VIH desarrollan un ictus en las series clínicas, aunque una mayor proporción presentan lesiones isquémicas en los estudios de autopsias (Benjamin LA, 2012; Connor MD, 2000). Entre 1997 y 2006 casi se han duplicado los ingresos hospitalarios por ictus en pacientes con infección por VIH en Estados Unidos (Ovbiagele B, 2011), al parecer por un aumento de los ictus isquémicos con estabilidad de los ictus hemorrágicos (hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea).

#### **Riesgo de ictus e infección por VIH**

Tanto el TAR como la propia infección por VIH pueden aumentar el riesgo de ictus en el paciente individual. No se dispone de estudios de cohortes o de casos-contróles que hayan analizado el riesgo de forma prospectiva (Benjamin LA, 2012). Un estudio previo al TAR de alta eficacia de base poblacional evaluó la incidencia y causas de ictus en adultos jóvenes con sida excluyendo aquellos en los cuales se había identificado una causa conocida de ictus en relación con esta enfermedad (endocarditis, infecciones oportunistas, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), sarcoma de Kaposi, meningoencefalitis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, absceso cerebral). En ese estudio, los pacientes con sida tras excluir otras causas potenciales tenían un RR ajustado de ictus isquémico de 9,1 (IC95%, 3,4-24,6) y de ictus hemorrágico de 12,7 (IC95%, 4-40) (Cole JW, 2004). En la era post TAR un estudio retrospectivo danés con datos de admisión hospitalaria observó una razón de tasas de incidencia en los pacientes VIH no usuarios de drogas por vía parenteral de 1,60 (IC 95% 1,32-1,94) (Rasmussen LD, 2011). Recientemente se publicaron los datos de la Veterans

Aging Cohort Study, tras una mediana de seguimiento de 6 años, demostró en varones que la infección por VIH se asoció a un aumento del riesgo de ictus isquémico tras el ajuste por factores demográficos, factores de riesgo y comorbilidad respecto a varones sin infección por VIH (tasa de incidencia de ictus isquémico por 1000 personas/año: VIH 2,79 (IC95% 2,5-3,1) vs no VIH 1,25 (IC95% 1,09-1,43)) (Sico JJ, 2015).

### **Presentación clínica, tipo de ictus, subtipos y etiología**

La edad media del ictus isquémico en población con infección por VIH era la quinta década, mucho menor que en población sin infección por VIH (Obviagele B, 2011). Las causas del ictus isquémico en los pacientes con infección por VIH incluyen la estimulación endotelial (que predispone a aceleración de la arteriosclerosis), infecciones oportunistas, neoplasia, enfermedad cardíaca producida por el VIH, vasculopatía cerebral asociada al VIH, vasculitis sistémica inducida por VIH, estado protrombótico y alteraciones metabólicas.

El ictus isquémico es más frecuente que el ictus hemorrágico en esta población en estudios de base hospitalaria en África subsahariana. En la era pre-TAR la proporción de ambos tipos de ictus era similar en población americana, sin embargo en el estudio de Obviagele y cols. se observó una predominancia del ictus isquémico, y que la proporción de pacientes con infección por VIH se había doblado entre 1997 y 2006 (Benjamin LA, 2012; Obviagele B, 2011). En cuanto a los subtipos de ictus de acuerdo a la clasificación de Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP), en un estudio de base hospitalaria con 67 pacientes con VIH presentando un ictus isquémico, el grupo de pacientes con infección por VIH presentó ictus lacunar (n=64), parcial de circulación anterior (n=33), total de circulación anterior (n=11) y ictus de circulación posterior (n=7) (Tipping B, 2007).

### **Causas de ictus en pacientes con infección por VIH**

Los mecanismos para el infarto cerebral en estos pacientes eran de forma clásica: el cardioembolismo y las enfermedades oportunistas del SNC o estados protrombóticos: déficit de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos o alteración de la fibrinólisis (Rabinstein AA, 2003).

Las causas posibles actuales en la era del TAR de ictus isquémico en los pacientes con infección por VIH serían (Benjamin LA, 2012):

- Vasculopatía asociada al VIH: anomalía de los vasos de la circulación cerebral como resultado directo o indirecto de la infección excluyendo vasculitis por infecciones oportunistas
  - Asociada a formación de aneurismas
  - Vasculitis
  - Arteriosclerosis acelerada
  - Otras enfermedades de los vasos cerebrales, incluyendo cambios de enfermedad de pequeño vaso.
- Infección oportunista o neoplasia: como la tuberculosis, meningitis, vasculitis por virus varicela zoster o linfoma que afecta a los vasos cerebrales.
- Cardioembolismo: endocarditis bacteriana, endocarditis mar'natica, disfunción cardíaca asociada al VIH, cardiopatía isquémica.
- Otras causas: coagulopatías, con predisposición a la trombosis tanto arterial como venosa (como el síndrome antifosfolípido) o la hiperviscosidad asociada al VIH

En la era previa al TAR se describió en estudios de autopsia, una vasculopatía asintomática de pequeño vaso del SNC en pacientes con infección por VIH sin factores de riesgo vascular (Connor MD, 2000), consistente en un engrosamiento de las pequeñas arterias, dilatación de espacios perivasculares con depósito de pigmento y mineralización de la pared del vaso,

sin vasculitis y que se correspondía con lesiones patológicas hipóxico-isquémicas. Estos hallazgos se observaron en 10 sujetos jóvenes muy inmunodeprimidos, que suponían un 5,5 % de la cohorte estudiada. Otros estudios han mostrado hallazgos similares (Rabinstein AA, 2003), aunque la relevancia clínica de la vasculopatía en relación al VIH es controvertida. La definición de vasculopatía asociada al VIH no está clara en la literatura y se ha propuesto que el término incluya cualquier anomalía de los casos cerebrales extra- e intracraneales como resultado de la infección por VIH tanto de forma directa como indirecta (Benjamin LA, 2012). Esta definición de vasculopatía asociada con la infección por VIH incluiría por tanto la arteriosclerosis precoz de gran vaso asociada a la infección por VIH producida por la propia infección (inflamación crónica sistémica de bajo grado), por el TAR y por las alteraciones metabólicas asociadas al TAR y a la infección. La co-infección por virus de la hepatitis C o por citomegalovirus podrían también tener un efecto en la aceleración de la aterogénesis en estos pacientes (Benjamin LA, 2012).

#### **1.4. ARTERIOSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA E INFECCIÓN POR VIH**

##### **1.4.1. ECOGRAFÍA CAROTÍDEA: GROSOR DE ÍNTIMA-MEDIA (GIM), PLACAS**

La arteriosclerosis subclínica es el resultado final de la exposición de las arterias a los diferentes factores de riesgo cardiovascular, en ausencia de enfermedad isquémica previa y su evaluación nos orienta la intensidad de la intervención. Existe evidencia del valor predictivo de las técnicas que la evalúan de forma que podría recomendarse su uso en pacientes seleccionados de riesgo global intermedio, y en caso de obtener una prueba patológica considerar al individuo como de alto riesgo (Vlachopoulos C, 2015). O por el contrario la demostración de ausencia de arteriosclerosis preclínica recalificaría al individuo como de bajo riesgo (NCEP-ATPIII, 2002). La ecografía carotídea evalúa la presencia de enfermedad carotídea arteriosclerótica subclínica. Se ha analizado la utilidad de la ecografía carotídea en dos pequeñas muestras de

sujetos con riesgo inicial intermedio, reclasificándolos posteriormente como de bajo y alto riesgo en el 25% y el 33% de los casos, respectivamente. Se desconoce el efecto de la ecografía carotídea en la reestratificación de los sujetos considerados inicialmente de bajo o alto riesgo (Stein JH, 2004; Bardl RL, 2004).

La enfermedad carotídea precoz incluye la disfunción endotelial, el aumento del GIM y la formación de placas precoces (Rothwell PM, 2000). La disfunción endotelial puede estudiarse de diferentes maneras: estudios in vitro con células endoteliales cultivadas, estudio de biomarcadores endoteliales como las moléculas solubles de adhesión celular, y con ultrasonidos invasivos intravasculares o no invasivos en circulación coronaria y periférica. Todavía no existe suficiente evidencia para considerar la medida de la disfunción endotelial un marcador subrogado de riesgo cardiovascular (Vlachopoulos C, 2015).

### **Consideraciones generales de la ecografía carotídea**

La ecografía carotídea es un método no invasivo, sensible y reproducible, que permite evaluar la magnitud anatómica de la arteriosclerosis y el riesgo cardiovascular mediante el estudio morfológico del territorio carotídeo (carótida primitiva, bifurcación carotídea y carótida interna en su porción proximal, 1-2 cm distal a la bifurcación), de ambos lados (Stein JH, 2008).

En el estudio ecográfico de arterias de localización superficial como las carótidas, y por lo tanto, accesibles al estudio con transductores de alta frecuencia (7,5-10 MHz), la pared arterial normal explorada en sección longitudinal está formada por dos líneas paralelas ecogénicas separadas por un espacio anecoico. Esta imagen se observa siempre en la pared posterior del vaso (la más alejada del transductor) y de forma menos constante en la pared anterior (la más cercana al transductor) por problemas de reverberación (Figura 2).

Debido a la accesibilidad de la carótida primitiva y al ser la evaluación de los segmentos pre-bifurcación reproducibles entre diferentes exploraciones, son estos los que se han evaluado más frecuentemente en la cuantificación del complejo íntima-media. Estas localizaciones también

coinciden con la localización de las lesiones ateroscleróticas precoces con independencia de la existencia o no de la elevación de las fracciones lipídicas. Este hecho es indicativo de que las lesiones se desarrollan más frecuentemente en zonas que están sometidas a un proceso adaptativo hemodinámico: registro turbulento, diferencias de tensión parietal entre segmentos y/o estasis sanguíneo.

En 1986, Pignoli et al. (Pignoli P, 1986) demostraron en piezas quirúrgicas de tejido arterial, que las dos líneas ecogénicas apreciables en los cortes longitudinales de la pared posterior carotídea por ecografía, se originaban a partir de las interfases luz vascular-íntima y media-adventicia, respectivamente. Los autores propusieron la medida de la separación entre ambas líneas, que se denominó complejo íntima-media, como parámetro para cuantificar la arteriosclerosis, basándose en la hipótesis de que el complejo íntima-media estaría engrosado debido al depósito de lípidos.

En el último consenso de Mannheim se revisaron las recomendaciones para estandarizar la medida del GIM carotídeo y las placas carotídeas (Touboul PJ, 2012) que se encuentran resumidas en la tabla 9.



**Tabla 9. Resumen recomendaciones de valoración de GIM y placa carotídeos)**

<b>GROSOR ÍNTIMA MEDIA</b>	
<b>Definición</b>	Patrón de doble línea visualizado por ecografía en ambas paredes de ACC en una imagen longitudinal.
<b>Medición</b>	<p>En una región libre de placa.</p> <p>En ACC, BIF y ACI: registrar cada valor por separado derecha e izquierda.</p> <p>Medir en pared posterior.</p> <p>En un mínimo de 10 mm en ACC; en ACI y BIF el segmento medido será más corto.</p> <p>Imagen se congela para la medición en diástole</p> <p>Medir diámetro adventicia-adventicia e intraluminal de ACC.</p> <p>Medir GIM medio y GIM máximo. Evitar medidas compuestas.</p> <p>Evaluar coeficiente correlación intra-interobservador (para GIM y placa).</p>
<b>PLACA</b>	
<b>Definición</b>	<p>Estructura focal que invade la luz arterial al menos 0,5 mm ó el 50% del valor del GIM que la rodea, ó</p> <p>Engrosamiento intimal &gt; 1,5 mm.</p>
<b>Medición</b>	<p>Grosor de placa.</p> <p>Área y volumen de placa.</p> <p>“<i>Plaque Score</i>” cuya definición varía entre estudios, por ejemplo: el número total de sitios con placa: puntuación de 0-6, evaluando tres sitios en cada lado derecho e izquierdo (ACC, BIF y ACI) (Hollander M, 2002).</p>

Abreviaturas: GIM Grosor de Íntima media; ACC arteria carótida común; ACI arteria carótida interna; BIF bifurcación carotídea.

Fuente: elaboración propia.

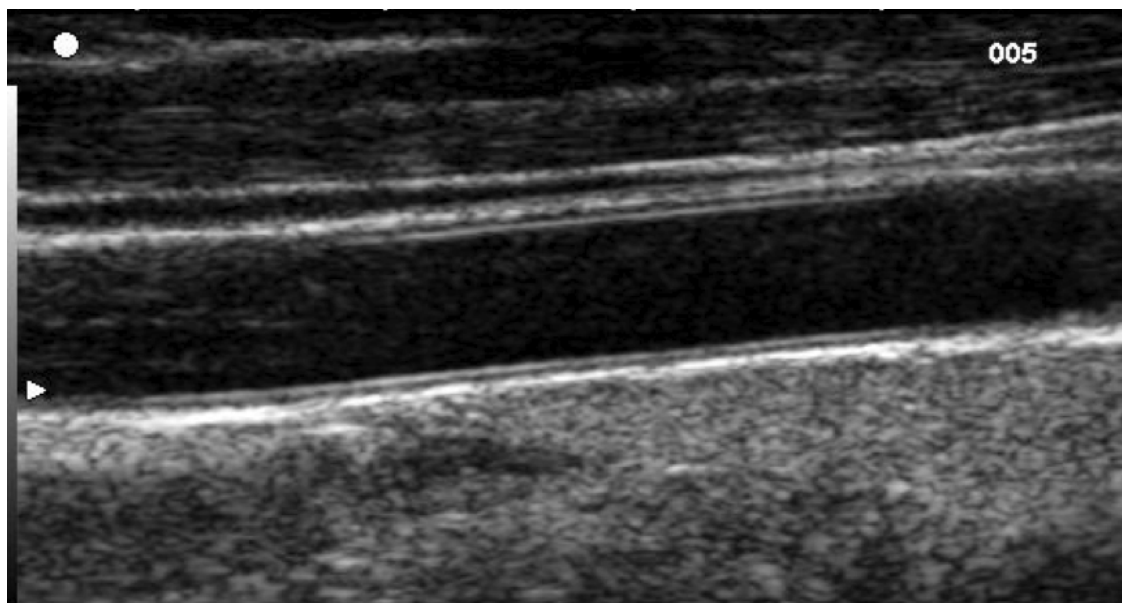
### Parámetros de arteriosclerosis carotídea de la ecografía carotídea

Los parámetros que se evalúan en ecografía carotídea para valorar la pared arterial carotídea y la presencia de arteriosclerosis a este nivel son:

- **Grosor de íntima-media (GIM):** el GIM carotídeo en ecografía en modo B es un patrón de doble línea en la pared de la arteria carótida común (ACC), formado por dos líneas paralelas: la primera línea ecogénica de la pared posterior representa la interfaz luz-íntima y la segunda línea la interfaz media-adventicia (Figura 2). Se debe evaluar en una región libre de placa en ACC, bifurcación y origen de arteria

carótida interna, recogiendo los valores de cada región por separado (Touboul PJ, 2012).

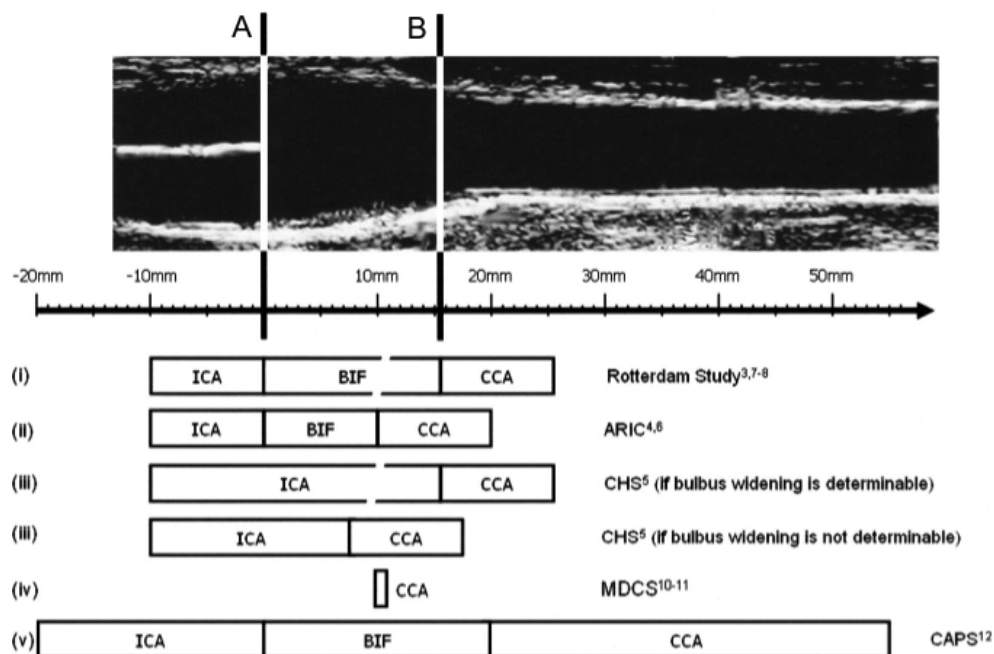
**Figura 2. Imagen de ecografía en modo B: patrón de doble línea representando en grosor de íntima-media en pared de la arteria carótida común**



Fuente: elaboración propia

La definición de bifurcación carotídea varía entre los diferentes estudios, considerándose su inicio el lugar en que la pared anterior y posterior de la ACC comienzan a divergir (Lorenz MW, 2007) (Figura 3).

**Figura 3. Ecografía en modo B mostrando la bifurcación de arteria carótida común**



La línea B representa el punto donde ambas paredes de ACC comienzan a divergir y la línea A el inicio de la diversión de flujo entre arteria carótida externa e interna. Se observa bajo la imagen la definición de los límites anatómicos en cada uno de los diferentes estudios.

Fuente: Lorenz MW, 2007.

Se debe medir preferentemente en pared posterior, en un mínimo de 10 mm en ACC, al menos 5 mm por debajo de su final en la bifurcación; en ACI y BIF el segmento medido será más corto. La imagen se congelaba para la medición en sístole ó diástole; en el último consenso (Touboul PJ, 2012) se considera que el diámetro óptimo es el obtenido durante la diástole. Se recomienda medir el diámetro del vaso (adventicia-adventicia e intraluminal de ACC) para comparar medidas repetidas (Wikstrand J, 2007). El GIM medio es la media de valores de GIM del segmento evaluado y GIM máximo es el valor de GIM máximo del segmento explorado. Si se ha evaluado el lado derecho e izquierdo, se puede hacer la media de los valores de ambos lados. Se debe tener en cuenta que existe una diferencia significativa entre los valores de GIM de ACC izquierda y derecha siendo mayores los valores en el lado izquierdo (Foerch C, 2003; Denarié N, 2000) sin mayor prevalencia de placa en

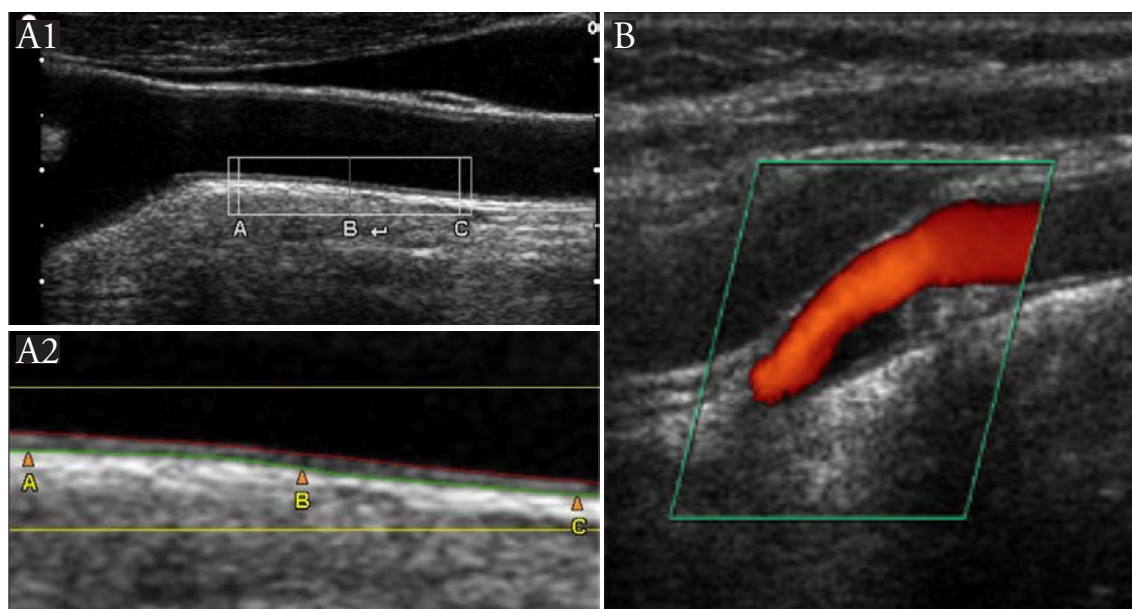
el lado izquierdo. La explicación propuesta para este hallazgo es que se trate de un remodelado vascular adaptativo llevado por las diferencias de cada lado en cuanto a presión arterial, fuerzas de estrés local y anatomía vascular. Se deben evitar medidas compuestas de GIM y placa, ya que ambos hallazgos tienen significados distintos, aunque el GIM carotídeo correlaciona con la presencia de placas en las bifurcaciones (Rosfors S, 1998).

El GIM se puede medir de forma manual o automatizada mediante *software* específico. Las medidas automatizadas pueden requerir de la interacción del explorador que puede ajustar las medidas, este método es conocido como semi-automático. La medida manual es la más utilizada pero las medidas dependen de parámetros subjetivos como el manejo de la rueda de desplazamiento del ecógrafo, de la experiencia y de la habilidad del ecografista, y del juicio subjetivo del mismo. Las medidas automatizadas con software delimitan o delinean la interfaz luz-intima y media adventicia. En un principio las imágenes del ecógrafo se grababan en video y pasaban de formato digital a analógico perdiéndose información, pero recientemente se están incorporando software específicos en los ecógrafos que permiten realizar las mediciones en formato digital. La medida semi-automatizada mejora la precisión y la variabilidad inter e intraobservador de la medida manual. La variación de la ganancia puede influenciar el resultado de las medidas (Touboul PJ, 2015; Stein JH, 2008; Droste DW, 2010; Seçil M, 2005) (Figura 4 A). Se puede medir el diámetro externo (adventicia-adventicia) o interno (luz-luz) para evaluar el grosor intimal en el contexto del diámetro total. Además el agrandamiento del diámetro del vaso aporta información acerca del riesgo de progresión de la arteriosclerosis, sobre todo si se asocia a engrosamiento intimal (Eigenbrodt ML, 2008).

Se debería evaluar el coeficiente de correlación intra-interobservador (para GIM y placa). Los parámetros de normalidad para los valores de GIM y la frecuencia de placas de ateroma por grupos de edad y sexo en una cohorte española, mostraron un GIM medio de  $0,60 \pm 0,14$  mm y máximo de  $0,72 \pm 0,19$  mm para todas las edades en varones, y medio de  $0,55 \pm 0,16$  mm y máximo de  $0,66 \pm 0,19$  mm en mujeres.

Los valores aumentaban con la edad: mediana de GIM 0,50 mm en varones  $\leq 35$  años y de 0,74 mm en  $>65$  años. En las mujeres: 0,40 y 0,65 mm, respectivamente. Se observó que más de la mitad de los varones a partir de los 55 años y de las mujeres a partir de los 65 años presentaban placas de ateroma (Junyent M, 2005). Otros estudios de cohortes mostraron previamente resultados similares con mediana de GIM entre 0,5 y 1 mm para todas las edades, con menos de un 5% con valores por encima de 2 mm. En estos estudios se observó un mayor engrosamiento en la bifurcación y valores variables en arteria carótida interna (ACI) (alta proporción de pacientes con mayor y menor GIM que ACC). El incremento anual del GIM en ACC es de 0,010 mm/año para ambos sexos; en bifurcación de 0,015 mm/año en mujeres y 0,018 mm/año en varones; y en ACI de 0,010 mm/año en mujeres y de 0,014 mm/año en varones (Howard G, 1993). Estos datos de progresión se corroboraron recientemente en el estudio PROG-IMT realizado en población general con una progresión de 0,011 mm/año (desviación estándar 0,039) para un seguimiento de 3,9 años (Willeit P, 2014).

- **Placa carotídea:** La placa carotídea en ecografía modo B, según la definición del consenso de Mannheim, es una estructura focal que sobresale hacia la luz arterial al menos 0,5 mm o el 50% del valor del GIM que la rodea, o bien un GIM superior a 1,5 mm (Touboul PJ, 2012). El problema que existe en los estudios que la evalúan es la heterogeneidad de su definición. Por ejemplo, el estudio Rotterdam definía placa como un ensanchamiento focal de la pared del vaso de más de un 50% respecto al segmento adyacente que protruye a la luz valorado visualmente, sin medir la distancia (Hollander M, 2002). En otros se toma el punto de más de 1,2 mm (Ebrahim S, 1999; Seminari, 2002) o no se da una definición. Para homogeneizar esta medida se realizó la definición de consenso.

**Figura 4. Imagen ecográfica de grosor de íntima-media y placa carotídea**

En A1 imagen ecográfica longitudinal de arteria carótida común en modo B, mostrando el patrón de doble línea característico, formado por la interfaz luz-intima (línea roja figura A2) y media-adventicia (línea verde) medido mediante método automatizado. En imagen B aparece un corte longitudinal de bifurcación carotídea con una placa heterogénea en pared posterior caracterizada con *power-doppler*.

Fuente: elaboración propia.

Con un ecógrafo de alta resolución es posible en la mayoría de los casos evaluar la morfología de la placa. Las placas carotídeas hipoecogénicas, ricas en lípidos, se consideran marcadores de placas inestables de alto riesgo de ictus isquémico (Gupta A, 2015; Gronholdt ML, 1999). La ecolucencia o hipoecogenicidad de las placas carotídeas arterioscleróticas se asoció con la presencia e incidencia de eventos cerebrovasculares tanto en pacientes sintomáticos como en asintomáticos con o sin estenosis carotídea (Gupta A, 2015; Polak JF, 1998; Gronholdt ML, 2001; Mathiesen EB, 2001). La imagen en modo B, es decir la imagen ecográfica en escala de grises, aporta información acerca de la presencia de placas y su tamaño, morfología y constitución. Para determinar el tamaño y localización es útil escanear varios planos longitudinales y transversos. Se han de evaluar también la superficie, estructura y ecogenicidad. La superficie de la placa puede no ser posible de valorar y se evalúa si su

demarcación de la luz es regular, irregular o está ulcerada. La estructura de la placa se define como homogénea o heterogénea. Además del examen en modo B de la pared del vaso, se debe incluir imagen en modo doppler-color, que combina la imagen en escala de grises con información de flujo doppler-color adicional en tiempo real para evaluar la velocidad de flujo y análisis del espectro doppler (Stein JH, 2008). También ayuda a delimitar la interfaz luz-placa el modo *power*-doppler (mostrado en figura 4B), considerado el gold standard ecográfico para la caracterización de la superficie de la placa, ya que el color y el brillo de las señales de este modo están relacionadas con el número de células de la sangre produciendo el efecto doppler sin tener en cuenta a que velocidad va cada célula (Hennerici M, 2000).

La *morfología de la placa* depende del estadio de los cambios arterioscleróticos en la pared del vaso. En el estadio inicial de la lesión arteriosclerótica se observa un engrosamiento homogéneo difuso de la pared. Conforme la lesión avanza la placa se extiende dentro de la luz del vaso y puede mostrar distintos niveles de ecogenicidad. Las placas con zonas de moderada ecogenicidad y con componentes hiperecoicos están compuestas principalmente de tejido fibroso con calcificación. Estas placas son menos dañinas que las placas heterogéneas con áreas hipoecoicas. Las zonas de baja ecogenicidad representan material ateromatoso formado por colesterol y depósito de lípidos, detritus celulares y material necrótico entre otros componentes. La hemorragia intraplaca por ruptura de vasos pequeños y vulnerables que pueden desarrollarse en la placa es también de baja ecogenicidad. Cuanto menor es el grado de ecogenicidad de una placa mayor es el riesgo de una posible ruptura del epitelio de superficie con ulceración subsiguiente. En resumen, placas homogéneas de bordes lisos se consideran estables y asocian un pronóstico favorable; por el contrario, placas heterogéneas con zonas de hiperecogenicidad variable, placas hipoecoicas con puntos ecogénicos y formación de nicho ulceroso se consideran inestables y tienen el potencial de producir embolización cerebral a través de formación de trombo y ulceración (Gupta A, 2015).

La ecogenicidad de la placa se suele clasificar en cinco clases (De Bray JM, 1998):

- I. Homogénea, uniformemente anecoica.
- II. Heterogénea predominantemente hipoecoica con >50% de área hipoecogénica.
- III. Heterogénea predominantemente hiperecoica, con >50% de área ecogénica.
- IV. Homogénea uniformemente ecoica.
- V. Calcificada con sombra acústica. No se puede definir la placa.

La reproducibilidad inter e intra observador de las características morfológicas de las placas es baja (Stein H, 2008).

De cada placa se puede medir:

- El *Grosor de placa*, sería la distancia máxima entre la interfaz media-adventicia y la interfaz luz-superficie de la placa.
- El *Área de placa*, que se podría medir en imagen en 3 dimensiones o mediante la imagen en dos dimensiones, midiendo la imagen de la placa mayor visualizada en un corte longitudinal y midiendo su área transversal en dos dimensiones (Spence JD, 2002); aunque la ecografía en tres dimensiones tendría mayor reproducibilidad, queda todavía por determinar la superioridad de la ecografía en tres dimensiones respecto a la de dos dimensiones (Vlachopoulos C, 2015). La placa crece longitudinalmente a lo largo del eje carotídeo de flujo de una forma dos veces más rápida que su crecimiento en grosor, por tanto el área de placa podría ser una medida más sensible y representativa de la carga arteriosclerótica que el grosor de placa o el GIM. El área de placa total carotídea resultó un predictor de eventos cardiovasculares (primer IAM) más fuerte que el GIM en el estudio Tromsø (Johnsen SH, 2007).



- En algunos estudios se mide el llamado “*Plaque Score*” o *puntuación total de placa*, cuya definición varía entre estudios, por ejemplo: en el estudio Rotterdam se definía como el número total de sitios con placa: puntuación de 0 a 6, evaluando tres sitios en cada lado derecho e izquierdo (ACC, BIF y ACI) (Hollander M, 2002), definiendo placa como engrosamiento con protrusión. Otros suman todos los grosores de placa de ambos sistemas carotídeos, considerando placa un GIM  $\geq 1,1$  mm (Handa N, 1995; Nagai Y, 2001).

#### 1.4.2. SIGNIFICADO CLÍNICO DE LA ARTERIOSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA

El GIM está constituido en un 80% aproximadamente de capa media y un 20% de capa íntima, mientras que la arteriosclerosis es principalmente un proceso intimal. Aunque las placas y el GIM están altamente correlacionados, el papel del GIM como marcador de arteriosclerosis se ha cuestionado sobre todo cuando las medidas incluyen solo medida en arteria carótida común. La mayoría de estudios miden GIM en ACC por una mayor precisión de medida. Sin embargo las placas son raras en esta localización. Estas suelen ocurrir en sitios de flujo turbulento no laminar como en el bulbo o en la arteria carótida interna. El GIM refleja arteriosclerosis precoz, pero también el aumento compensatorio no arteriosclerótico por hipertrofia de la capa media, como resultado de la hiperplasia de células musculares lisas y de la hipertrofia fibrocelular (Touboul PJ, 2012). Este engrosamiento de la capa media está en estrecha relación con la HTA (Owens GK, 1982; Femia R, 2007), pero el estímulo desencadenante no se conoce (Dobrin PB, 1995). El engrosamiento intimal es también resultado de la acumulación celular y depósito de matriz que aparece con el envejecimiento del sistema vascular, incluso en ausencia de placa arteriosclerótica (Finn AV, 2010).

Existen varias clasificaciones histológicas del desarrollo de las lesiones arterioscleróticas que en realidad es un continuo. La clasificación de Virmani y colaboradores clasificaría las lesiones como: xantoma intimal (estría grasa, lesión con tendencia a regresar), engrosamiento intimal, engrosamiento intimal patológico, capa fibrosa de ateroma, capa fibrosa delgada de ateroma,

nódulo calcificado y placa fibrocalcificada (Virmani R, 2000), siendo el engrosamiento intimal patológico la primera manifestación de la arteriosclerosis, con formación de áreas lipídicas sin centro necrótico. El eventual desarrollo de un centro necrótico se considera un indicador clave de avance significativo de la placa y una reconocida característica de vulnerabilidad (Finn AV, 2010).

En la actualidad no existen criterios ecográficos unificados para diferenciar entre arteriosclerosis como inicio de formación precoz de placa y engrosamiento del complejo íntima-media.

Existen evidencias de que el aumento del GIM y las placas podrían tener un valor pronóstico diferente con diferentes localizaciones, diferente historia natural para cada entidad y factores de riesgo asociados (Touboul PJ, 2015). El GIM en ACC se asocia fuertemente a factores de riesgo asociados a ictus (edad, PA sistólica, volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y a prevalencia de ictus, mientras que el GIM en bifurcación (medido como grosor máximo de íntima media, incluyendo la definición de placa del consenso de Mannheim) y la presencia de placas se asocia más directamente a factores de riesgo asociados a cardiopatía isquémica (dislipemia, fumar, clase social y fibrinógeno plasmático) y a prevalencia de cardiopatía isquémica (Ebrahim S, 1999; Johnsen SH, 2007; Johnsen SH, 2009). En el Cardiovascular Health Study (O’Leary, 1999), la combinación de GIM máximo en ACC y en ACI asociaba un mayor riesgo relativo de incidencia de IAM o ictus que el GIM máximo en ACC o en ACI por separado; y el GIM máximo en ACI tenía mayor RR de incidencia de cardiopatía isquémica y en ACC mayor RR de incidencia de ictus. Por contra, para la predicción individual de riesgo de ictus, GIM o placa en ACI fueron más útiles; sugiriendo que cuando la ecografía carotídea no se restringe a ACC sino que incluye segmentos de ACI, la inclusión de los datos ultrasonográficos en los modelos de riesgo de ictus puede mejorar la clasificación de riesgo de los individuos (Ziegelbauer K, 2013).

Tanto el GIM como la formación precoz de placa aumentan con la edad y se han asociado a factores de riesgo vascular, a incidencia de enfermedad cardiovascular, tanto ictus isquémico como enfermedad coronaria, y a presencia de arteriosclerosis en cualquier lugar del sistema arterial (Rothwell PM, 2000; Kablak-Ziembicka A, 2007; Vlachopoulos C, 2015).

Se ha analizado el GIM en ACC, bifurcación y ACI por separado en su relación con los factores de riesgo vascular (Polak JF, 2010); en la cohorte analizada, la variabilidad del GIM se podría explicar por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales en una mayor proporción en ACC (26,8%), que en bifurcación (11,2%) y en ACI (8%). En los tres segmentos el GIM carotídeo se asociaba a la edad, LDLc, fumar e HTA. La asociación con la glucemia en ayunas y PA diastólica fue mayor para GIM de ACC que para los otros segmentos. La HTA, DM y ser fumador actual presentaron una asociación más fuerte con GIM en bifurcación y el LDLc con GIM en ACI. La enfermedad arterial carotídea avanzada (estenosis o placas complejas) presenta también asociación con los factores de riesgo vascular y sobre todo al tabaco (Tattersall MC, 2014).

Se ha demostrado que el GIM puede predecir eventos clínicos futuros como el IAM o el ictus en múltiples estudios longitudinales de base poblacional tales como el *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) (Chambless LE, 1997; Chambless LE, 2000), o el *Cardiovascular Heart Study* (CHS) (O'Leary DH, 1999) en población norteamericana o los estudios *Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study* (KIHD) (Salonen JT, 1993), Rotterdam (Iglesias del Sol A, 2002; Hollander M, 2003), *Malmo Diet and Cancer Study* (MDCS) (Rosvall M 2005; Rosvall M 2005b) y Carotid Atherosclerosis Progresión Study (CAPS) (Lorenz MW, 2006) en Europa o los estudios de Kitamura (Kitamura A, 2004) y el *Longitudinal Investigation for longevity and aging in Hokkaido County* (LILAC) (Murakami S, 2005) en población japonesa. En un metaanálisis (Lorenz MW, 2007) en el que se analizaron 37.197 pacientes incluidos en diferentes estudios con una media de seguimiento de 5,5 años, por cada 0,10 mm de diferencia en el GIM de ACC el riesgo relativo (RR) de IAM era 1,10 (Intervalo de confianza 95% [IC 95%], 1,08-1,13) y de ictus 1,13 (IC 95%, 1,10-1,16) ajustado por edad, sexo y factores de riesgo. En el metaanálisis más reciente de 16 estudios con 36984 participantes, el riesgo de eventos cardiovasculares futuros fue del 16% por cada 0,1 mm de diferencia en el GIM carotídeo basal (Lorenz MW, 2012). Otro reciente metaanálisis mostró que la adición de la medición del GIM carotídeo en arteria carotida comun al la escala de Framingham mejoraba la predicción de eventos cardiovasculares futuros, aunque no de forma clínicamente significativa (Den Ruijter HM, 2012); el potencial de reclasificación era pequeño, con un

índice neto de reclasificación de 0,8%. La utilidad era más evidente para individuos de riesgo intermedio (índice de reclasificación 3,6%).

La presencia de placa carotídea representa un predictor más potente de cardiopatía isquémica futura que el GIM carotídeo (Vlachopoulos C, 2015), de acuerdo a un reciente metaanálisis con 54336 pacientes de 11 estudios de base poblacional (Inaba Y, 2012) y una revisión sistemática (Peters SA, 2012). Además, la medición de GIM carotídeo junto a la información de presencia o ausencia de placa carotídea mejora de forma significativa la predicción de riesgo de cardiopatía isquémica (Nambi, V, 2010). El índice de reclasificación de presencia de placa varía entre 5,6% en individuos con enfermedad cardiovascular previa y 8,1% en individuos sin enfermedad cardiovascular previa (Vlachopoulos C, 2015).

Mediante estudios secuenciales puede evaluarse la evolución de la arteriosclerosis carotídea y observar su relación con los factores de riesgo vascular, analizando el impacto de la modificación de los mismos en estudios de intervención. La progresión de la arteriosclerosis carotídea identifica pacientes de alto riesgo y predice eventos de arteriosclerosis afectando a la circulación coronaria, cerebrovascular y periférica (Spence JD, 2002; Sabeti S, 2007). En el metaanálisis PROG-IMT no se logró demostrar asociación de la progresión del GIM carotídeo con el riesgo cardiovascular (Lorenz MW, 2010). Respecto a los ensayos clínicos, el GIM medido por ecografía se ha utilizado para evaluar la eficacia de tratamientos hipolipemiantes, antihipertensivos (de Groot E, 2004) o hipoglucemiantes orales (Mazzone T, 2006). Los pacientes con medicación antihipertensiva o más tiempo con medicación presentaban una menor progresión del GIM en estudios longitudinales (Tattersall MC, 2014), así como los que presentaban mayor HDL basal. Algunos autores explican el descenso del GIM con el tratamiento por la mayor predominancia de lesiones de células espumosas en ACC, precursoras de las placas de arteriosclerosis, que son susceptibles de regresar (Dalager S, 2007).

La gran variabilidad metodológica en cuanto a segmentos explorados y procedimiento de medida dificulta la comparación de los resultados entre los diferentes estudios, siendo fundamental estandarizar la técnica de medición para que esta exploración resulte reproducible.

Todos estos datos científicos sugieren que el GIM se utilice como marcador de riesgo subrogado de arteriosclerosis (Vlachopoulos C, 2015). La AHA recomienda en su guía de detección inicial del riesgo cardiovascular el uso del GIM como clase IIA (razonable el realizarlo) en individuos de riesgo coronario intermedio. El NCEP-ATP II lo identifica como método de detección de arteriosclerosis subclínica y modo de guiar la selección e intensificación del manejo lipídico. La aplicación en España de las guías de práctica clínica de la sociedad europea de Hipertensión y de Cardiología incluyen el GIM para detectar daño en el órgano diana inducido por HTA (Touboul PJ, 2012). En la población general, la medición del GIM es útil para estratificar el riesgo vascular en pacientes asintomáticos de riesgo intermedio, que tengan 2 o más factores de riesgo según guías ATP, con síndrome metabólico, con historia familiar de cardiopatía isquémica, o un calcio arterial coronario con puntuación cero y un FRS (Framingham Risk Scale) 11-20% (Touboul PJ, 2012). Es generalmente aceptado que la medida del GIM contribuye a valorar con mayor exactitud el riesgo cardiovascular individual, ya que permite identificar a pacientes con un riesgo mayor que el expresado exclusivamente por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Sin embargo, en la práctica clínica diaria en pacientes tratados de forma correcta para los factores de riesgo cardiovascular, no se conoce el valor predictivo positivo o negativo del GIM en la reducción de riesgo isquémico.

## **1.5. ARTERIOSCLEROSIS CAROTÍDEA SUBCLÍNICA E INFECCIÓN POR VIH**

En pacientes con infección por VIH, el mecanismo por el que se produce daño en la pared vascular, no se conoce con exactitud. Se ha sugerido que la inflamación del endotelio producida en la infección por VIH podría afectar la estructura y la composición histológica de las lesiones arteriales, presentando características diferentes a las lesiones ateromatosas clásicas (Maggi P, 2006). En dos pacientes intervenidos por estenosis asintomática significativa de ACI que había progresado, el segmento reseado de la ACI, mostraba un infiltrado inflamatorio extenso de la pared vascular, con fragmentación de la lámina elástica interna y de fibras

elásticas de la media y fibrosis de la adventicia (Regina G, 2005). Estas lesiones eran más parecidas a las producidas por una arteritis que las observadas en la arteriosclerosis clásica. En un estudio puramente ecográfico que comparaba las placas carotídeas de pacientes con infección por VIH con placas de pacientes con arteritis y con las de pacientes no VIH, se observó que las placas de los primeros eran más frecuentemente iso-hipoecogénicas, más homogéneas y con superficie más lisa o levemente irregular que las placas ateromatosas, no observando diferencias con las características de las placas de la arteritis (Maggi P, 2007). Por todo ello, se podría plantear que las lesiones arterioscleróticas de los pacientes VIH positivos se desarrollan en dos estadios: el primero caracterizado por inflamación de la pared vascular con daño endotelial directo por el virus o indirecto por los monocitos infectados circulantes que atraviesan el endotelio. Un segundo estadio con evolución de las lesiones hacia las placas ateromatosas clásicas, exacerbado por el TAR y por los factores de riesgo vascular (Maggi P, 2006; Benjamin LA, 2012).

### **1.5.1. ESTUDIOS DE ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN INFECCIÓN POR VIH MEDIDA POR ECOGRAFÍA CAROTÍDEA**

La arteriosclerosis carotídea subclínica determinada por ecografía en pacientes con infección por VIH ha sido analizada en diferentes estudios transversales con resultados contradictorios.

En la tabla 10 están representados algunos de los estudios transversales positivos (Maggi P, 2000; Maggi P, 2004; Seminari E, 2002; Jericó C, 2006; Johnsen S, 2006; Van Wijk JPH, 2006; De Saint Martin L, 2006; Lorenz MW, 2008; Sankatsing RR, 2009; Grunfeld C, 2009; Bernal E, 2011; Desvarieux M, 2013) y en la tabla 11 algunos de los estudios transversales negativos (Depairon M, 2001; Mercie P, 2002; Chironi G, 2003; Currier JS, 2005; Mangili A, 2006; Bongiovanni M, 2008; Kaplan RC, 2008; Mondy KE 2008). Las tablas exponen las características de la población a estudio, la técnica ecográfica, los resultados y las limitaciones metodológicas de cada estudio, observándose una gran heterogeneidad entre estudios.

En general, el GIM carotídeo está elevado en los pacientes con infección por VIH, sobre todo asociado al TAR y a los IP. Esta diferencia llega a un GIM un 5% mayor en ACC

respecto a controles (Lorenz MW, 2008), lo que correspondería a una edad vascular 4-5 años mayor en pacientes VIH positivos, si la asociación entre edad y GIM calculada en los estudios prospectivos de cohortes en población general (Chambless LE, 2000; O'Leary DH, 1999; Iglesias del Sol A, 2002; Lorenz MW, 2006), se extrapola a la diferencia observada en población VIH positiva. El metaanálisis más reciente incluyendo 5456 pacientes con infección por VIH y 3600 pacientes sin infección mostró que el GIM carotídeo en los pacientes con infección por VIH era de media 0,04 mm mayor (IC 95% 0,02-0,06;  $p<0,001$ ) que los pacientes sin infección; la infección por VIH no se asoció a presencia de placa carotídea y la exposición a los inhibidores de la proteasa no afectaban el GIM o la presencia de placa (Hulten E, 2009). Este metaanálisis presentaba sesgo de publicación y heterogeneidad entre estudios. Los hallazgos se veían influidos por los diferentes diseños de estudios, las diferentes características de las poblaciones y las diferentes técnicas ecográficas empleadas.

Pocos estudios han evaluado la presencia de placa carotídea en los pacientes con infección por VIH y reflejan una mayor prevalencia de placa carotídea respecto a controles (Hsue P, 2012; Depairon M, 2001). En los seis estudios evaluados en el metaanálisis de Hulten y cols. la *odds ratio* de presencia de placa carotídea en pacientes con infección por VIH respecto a controles fue de 1,50 ( $p=0,084$ ) con heterogeneidad significativa entre los estudios (Hulten E, 2009; Stein JH, 2014). El estudio de Hsue y cols. Encontró una prevalencia significativamente más elevada de placa en el grupo VIH (50% de los pacientes presentaban placa) respecto al grupo control (23% de presencia de placa en el grupo control). La infección por VIH tras ajustar por los factores de riesgo cardiovascular presentaba un riesgo 2 veces mayor de presentar una placa respecto al grupo control no VIH. La prevalencia de placa en el grupo VIH de este estudio fue mayor en la carótida interna (23% VIH vs 6,4% no VIH) y en la bifurcación (34% vs 17%), mientras que la prevalencia en la arteria carótida común fue baja en pacientes VIH y controles (5,3% vs 0%). Otros estudios que evaluaban presencia de placa encontraron prevalencias menores, como el estudio en pacientes coreanos con infección por VIH con una prevalencia de placa similar (23,4%) (Jeong SJ, 2013), población que incluía un 4,3 % de diabéticos.



La progresión del GIM en población general es de 0,01 mm/año, aumentando con la edad (Willeit P, 2014; Howard G, 1993). Se ha evaluado la progresión de las lesiones en población VIH con estudios longitudinales, representados en la tabla 12 (Hsue PY, 2012; Baker JV, 2011; Hsue PY, 2004; Mercie P, 2005; Currier JS, 2007; Maggi P, 2007b; Coll B, 2007). La mayoría de los estudios (Hsue PY, 2012; Hsue PY, 2004; Mercie P, 2005; Maggi P, 2007b; Coll B, 2007) muestran un mayor aumento de GIM en pacientes con infección por VIH comparativamente con población sin infección, variando la tasa de progresión desde 0,02 mm/año (IC95% 0,012-0,029) (Mercie P, 2005) hasta  $0,074 \pm 0,13$  mm/año (Hsue PY, 2004). Esta variación es debida probablemente a las diferentes formas de medir en cada estudio y a que evalúan distintas poblaciones. Sólo el estudio de Currier y cols. (Currier JS, 2007) mostró una progresión muy pequeña en comparación a otros estudios realizados y respecto a la población general. La explicación de este hallazgo podría ser por las características de la población estudiada, o porque se evaluó sólo la ACC de forma aislada y solo el lado derecho que muestra en los estudios un menor grosor que el izquierdo (Denarié N, 2000; Rosfors S, 1998). Los estudios de Hsue (Hsue PY, 2004) y Coll (Coll B, 2007) miden GIM como medida combinada de ACC, BIF y ACI, que fue como se evaluaba el GIM en población general (Howard G, 1993). La progresión separada en las tres localizaciones se evaluó recientemente en el estudio de Hsue y cols. (Hsue PY, 2012). El estudio mostró una mayor progresión del GIM en los tres segmentos en los pacientes con infección por VIH respecto a controles. Cuando se analizaba por separado los segmentos (arteria carótida común, bifurcación y arteria carótida interna), la mayor progresión se observó en la bifurcación carotídea, mientras que las diferencias entre grupos en ACC y ACI fueron menores. Dentro de los pacientes con infección por VIH del citado estudio, la bifurcación fue la localización que mostraba mayor progresión del GIM, mientras que la tasa de progresión en los controles fue similar en las tres localizaciones. Cuando analizaron sólo los pacientes que no tenían placa en el estudio basal observaron que los pacientes VIH tenían un mayor riesgo de incidencia de placa en el período de seguimiento frente a los controles no VIH (44% vs 2,8%). La incidencia de placa por segmentos entre VIH vs controles también significativamente mayor en ACI y en bifurcación (Hsue PY, 2012).



### **1.5.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR CLÁSICOS Y ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA**

Numerosos estudios han demostrado que los factores de riesgo cardiovascular clásicos en esta población son responsables de una mayor arteriosclerosis subclínica, como la edad, tabaquismo, triglicéridos elevados, sexo masculino, colesterol total elevado, HDLc disminuido, LDLc elevado, glucemia alterada, insulinresistencia, PCR elevada, homocisteína elevada, mayor perímetro abdominal, e HTA entre otros (ver tablas 10-12). Algunos se han asociado con progresión de la arteriosclerosis como la edad, raza latina, el colesterol total o los triglicéridos. El aumento del índice de masa corporal se asoció en un estudio a progresión de GIM carotídeo (Baker JV, 2011). También se han descrito polimorfismos en genes de moléculas proinflamatorias que asociaron una menor progresión (Coll B, 2007).

En general los estudios transversales apoyan que son los factores de riesgo cardiovascular los principales implicados en el daño vascular en pacientes con infección por VIH (Stein JH, 2014).

### **1.5.3. INFECCIÓN POR VIH Y ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA**

Algunos estudios con base metodológica muy sólida han demostrado que la presencia de infección por VIH es un fuerte predictor de arteriosclerosis subclínica (Hsue PY, 2012; Lorenz MW, 2008; Hsue PY, 2004; Grundfeld C, 2009) y de su progresión (Hsue PY, 2012; Hsue PY, 2004; Mercie P, 2005), siendo un efecto independiente de los factores de riesgo vascular (Hsue PY, 2012; Lorenz MW, 2008; Hsue PY, 2004; Grundfeld C, 2009). Otros estudios no han demostrado esta asociación (Johnsen S, 2006; Currier JS, 2005; Bongiovanni M, 2008; Kaplan RC, 2008; Mondy KE, 2008; Currier JS, 2007) o han mostrado que la arteriosclerosis subclínica está aumentada pero la asociación es dependiente de los factores de riesgo (Mangili A, 2011; Depairon M, 2001; Mercie P, 2002; Chironi G, 2003). La progresión de la enfermedad por VIH se asocia a una aceleración en la proliferación y en la activación de células T y mayores niveles de marcadores inflamatorios. Estas alteraciones inmunológicas persisten incluso tras la introducción del TAR efectivo. Se

acepta de forma general que una inflamación crónica de bajo grado, como la de la infección por VIH, contribuye a la aceleración de la arteriosclerosis; aunque también la respuesta inmune a ciertos patógenos como el citomegalovirus podría contribuir (Hsue PY, 2006). La inmunodeficiencia por sí misma y la reconstitución inmunológica pueden ser aterogénicas. La supresión de la replicación viral ha mostrado asociación con una menor progresión del GIM carotídeo (Baker JV, 2011). La reconstitución inmune tras el inicio del TAR produce un aumento de las células CD4+, que induce una respuesta inflamatoria. La activación de células CD4+ parece promover la arteriosclerosis a través de la elaboración de citocinas proinflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral y las interleucinas. También la migración transmembrana de los linfocitos CD4+ podría contribuir a fragilizar una placa fibrosa (Mercie P, 2005). Algunos estudios han observado una correlación independiente entre un menor nadir de linfocitos CD4+ y la mayor presencia de lesiones carotídeas (Jericó C, 2006) o progresión del GIM (Hsue PY, 2004; Coll B, 2007). También entre un número bajo de linfocitos CD4+ y lesiones (Maggi P, 2004; Maggi P, 2004; Kaplan RC, 2008; Coll B, 2007). Un recuento bajo de linfocitos CD4+ (Baker JV, 2008) o una recuperación inmune alterada pese a TAR efectivo (Baker JV, 2008b), con un mayor tiempo con inmunosupresión, aumenta el riesgo de muerte, enfermedades asociadas a sida, o no asociadas a sida (incluyendo las cardiovasculares). En el estudio SMART (SMART, 2006; SMART, 2008) los pacientes aleatorizados a interrupción del TAR episódico tenían menor número de linfocitos CD4+ y un mayor número de eventos cardiovasculares frente a aquellos que recibieron TAR continuo. Sin embargo, en otros estudios se ha observado que un mayor número de linfocitos CD4+ se asociaba con mayor GIM y mayor progresión del GIM (Mercie P, 2005) y un nadir de linfocitos CD4+ mayor a 200 células/ $\mu$ l (respecto a  $\leq 200$  células) predecía progresión de GIM (Currier JS, 2007).

Se han presentado estudios en los que se observó que la infección por VIH se asociaba a arteriosclerosis subclínica, de forma independiente a los factores de riesgo tradicionales y al TAR (Hsue PY, 2012; Hsue PY, 2009; Grundfeld C, 2009). Hsue y cols. (Hsue PY, 2009) observaron un aumento significativo del GIM respecto a población no VIH en todas las subpoblaciones VIH estudiadas, incluyendo un grupo llamado “controladores de élite”

compuesto de individuos con infección por VIH, carga viral persistente inferior a 75 copias/mL y que nunca habían estado expuestos a TAR. Grunfeld y cols. (Grundfeld C, 2009) demostraron mayor arteriosclerosis subclínica en pacientes con TAR de alta eficacia en comparación con controles una vez ajustados los factores de riesgo vascular. Otros estudios han mostrado que es el tiempo de infección por VIH lo que determina un mayor GIM carotídeo (Desvarieux M, 2013).

Según los estudios transversales se puede concluir que la infección por VIH se asocia de forma moderada e independiente a mayor GIM carotídeo y a presencia de placa carotídea (Stein JH, 2014).

#### **1.5.4. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA**

La relación entre el TAR y la arteriosclerosis carotídea subclínica se ha investigado profusamente en la literatura, mostrando asociación en algunos estudios (Maggi P, 2000; Maggi P, 2004; Seminari E, 2002; Jericó C, 2006; Van Wijk JPH, 2006; Lorenz MW, 2008), con resultados contradictorios en otros (Desvarieux M, 2013; Currier JS, 2005; Mangili A, 2006; Bongiovanni M, 2008; Kaplan RC, 2008; Mondy KE 2008; Hsue PY, 2004; Mercie P, 2005; Currier JS, 2007).

Estudios transversales han observado que el tratamiento con IP se asociaba a mayor GIM carotídeo (Seminari E, 2002; Johnsen S, 2006; De Saint Martin L, 2006; Sankatsing RR, 2009) o placas carotídeas (Maggi P, 2000; Maggi P, 2004). Otros estudios no encuentran asociación con la exposición a IP en cuanto a placa carotídea (Depairon M, 2001) o GIM (Lorenz MW, 2008; Currier JS, 2005; Mangili A, 2006; Hsue PY, 2004). En la mayoría de los estudios los pacientes habían estado expuestos a otros fármacos. En un estudio con pacientes sólo expuestos a IP y nunca a ITINAN, se observó que el tratamiento con IP al menos dos años produce un aumento del GIM significativo respecto al grupo tratado con ITINAN y no IP (Sankatsing RR, 2009). En estudios longitudinales los IP se han asociado de forma significativa a la progresión del GIM (Maggi P, 2007 b), mientras en otros estudios no se ha encontrado esta relación (Hsue PY, 2004; Mercie P, 2005; Currier JS, 2007).

El metaanálisis de Hulten (Hulten E, 2009) no encontró mayor GIM carotídeo entre los pacientes en tratamiento con IP, y aunque la presencia de placa en ellos era más prevalente, la diferencia no alcanzó la significación estadística, si bien la heterogeneidad entre estudios era muy importante.

Se ha comunicado un aumento de riesgo cardiovascular clínico con los ITIAN (DAD, 2008; SMART/INSIGHT, 2008). Sólo algunos de los estudios de marcadores subrogados de riesgo (Lorenz MW, 2008; Hsue PY, 2009) observaron asociación con este tipo de fármacos, si bien la mayoría no estaban diseñados para observar diferencias entre los diferentes regímenes de TAR o fármacos concretos.

Estudios recientes señalan que una mayor duración del TAR predice mayor GIM en población VIH, con una mediana de infección de 14 años y de duración de TAR entre 4,9 y 5,8 años. En pacientes con TAR, la duración del tratamiento, la duración de la exposición a IP y la duración del tratamiento con ITIAN se asoció de forma independiente con el GIM carotídeo (Hsue PY, 2009).

Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que los ITIAN son los fármacos más frecuentemente utilizados, por lo que gran parte de la población de cada estudio estaría o habría estado en tratamiento con ellos. También habría que tener en cuenta que el tratamiento es combinado, va cambiando según respuesta y según criterio médico, por lo que por ejemplo, un perfil lipídico adverso llevaría a un cambio del IP. En el estudio de Lorenz y cols. (Lorenz MW, 2008), un 36% de los pacientes estaban en tratamiento actual con IP, pero lo habían estado alguna vez el 72% de la población total y al 95% le había sido prescrito alguna vez un ITIAN, siendo parte del tratamiento actual en el 80,5% de los casos.

La razón de los resultados contradictorios en los estudios de arteriosclerosis subclínica medida con ecografía es la heterogeneidad metodológica. La medida de la arteriosclerosis en cada estudio no es comparable, midiéndose en cada uno una variable diferente, GIM ó placa o las dos cosas juntas, con definiciones diferentes en cada caso y con diferentes técnicas de medición. Medir GIM máximo puede estar evaluando placa en algunos estudios. En ocasiones se evalúa sólo un lado: eje carotídeo derecho o izquierdo, siendo en este lado el GIM mayor

que en el primero (Denarie N, 2000; Foerch C, 2003). Las poblaciones no son comparables, ni en tiempo de evolución de infección por VIH, ni tampoco el tipo o tiempo con TAR. En ocasiones no se controlan todos los factores de riesgo vascular, ni los factores asociados a la infección por VIH. Por todo ello, antes de asegurar que un estudio encuentra o no asociación se deben evaluar los métodos empleados para saber qué se estaba evaluando en el estudio.

## **1.6. CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

La infección por VIH confiere a los pacientes un aumento del riesgo vascular tanto por la mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos, como por la alteración metabólica y vascular asociada a la propia infección y al TAR. Extrapolando los beneficios obtenidos en población no VIH del tratamiento de los factores de riesgo a la población VIH, cabría recomendar un control agresivo de los factores de riesgo vascular: abandono del tabaco, tratamiento de la HTA, reducción del LDLc y de la hipertrigliceridemia y adecuar la pauta de TAR si la dislipemia es de difícil control. Junto a estas medidas, el control de la replicación viral por el TAR que mejora la función endotelial, las nuevas terapias farmacológicas que tienen efectos más favorables sobre los parámetros metabólicos y morfológicos que los regímenes anteriores y el descenso de los marcadores de inflamación en respuesta al TAR pueden contribuir a disminuir el riesgo vascular.

Este riesgo puede medirse con marcadores subrogados de riesgo cardiovascular como la arteriosclerosis carotídea medida de forma no invasiva con la ecografía carotídea. La medición del GIM y la presencia de placas carotídeas, son una medida cuantitativa de arteriosclerosis subclínica, siendo capaz de predecir riesgo vascular, de IAM o ictus. Es inaceptable la heterogeneidad metodológica de los estudios publicados, por lo que se debería recomendar, valorar GIM y placa por separado, siguiendo las recomendaciones actuales (Touboul PJ, 2012; Stein JH, 2008). La mayoría de estudios demuestran un mayor grado de arteriosclerosis subclínica carotídea y una mayor progresión de la misma en la población VIH positiva respecto a controles no infectados por el VIH; y está asociada a factores de riesgo vascular clásicos, al tratamiento antirretroviral y a la infección por VIH en sí misma. La

utilidad potencial de la evaluación de arteriosclerosis carotídea para la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH podrá ajustar y estratificar el riesgo de estos pacientes. Además el estudio de la arteriosclerosis carotídea subclínica podrá ayudar a mejorar el conocimiento en la fisiopatología de la arteriosclerosis asociada a la infección por VIH, a evaluar nuevos tratamientos, elegir el fármaco menos aterogénico y controlar la evolución de los pacientes, mejorando la calidad de vida de esta población

Tabla 10. Estudios transversales positivos de arteriosclerosis subclínica en pacientes con infección por VIH

Autor		Pacientes: Características y nº	Medidas	Resultados	Limitaciones	Conclusión
Maggi P, 2000		102 VIH		“Lesiones”: IP 52,7% vs no IP 14,9% vs no VIH 6,7%. Placa: IP 29,1% vs No IP 4,2%.	Mezcla GIM y placa. Grupo control no comparable en FRCV.	Ateromatosis carotídea subclínica prevalente en el grupo de IP.
		Grupo IP: 55. Mediana tiempo TAR 22,5m.		Correlación significativa de las “lesiones”: Fumar, hiperTG; sexo masculino, edad, hipercolesterolemia, estadios CDC más avanzados, menor número de CD4+ (sólo en el análisis de regresión múltiple, no en el univariante), y sobre todo uso de IP.	No datos de dónde ni cómo se mide GIM.	
		Grupo no IP: 47, 29 <i>naïve</i> , resto TAR no IP.			No definición de placa.	
		Mediana tiempo TAR: 24m.				
		Grupo control: 104 no VIH				
Maggi P, 2004		293 VIH			Mezcla GIM y placa.	Ateromatosis carotídea subclínica más prevalente en el grupo de IP.
		Grupo I: 105 IP. Mediana tiempo IP 26 m.		“Lesiones”: Grupo I 52,4%, II 15,2%, y III 14,3%.	No datos de dónde ni cómo se mide GIM.	
		Grupo II: 125 con ITINAN <i>naïve</i> a IP. Mediana tiempo TAR 24m.		Correlación de las lesiones con TAR, edad, fumar y < nº CD4+ (sobre todo entre 200 y 500), sobre todo tratamiento con IP.	No definición de placa.	
		Grupo III: 63 dos ITIAN, mediana tiempo TAR 23 m, o <i>naïve</i> .				
		Grupo IP: 28 (ITIAN asociado ≥ 1 IP, ≥18 m). Media tiempo 28,7 m.		Media de GIM aumentado en IP (0,67±0,12mm), respecto a <i>naïve</i> (0,45±0,12mm) o no VIH (0,5±0,15mm).	Mide sólo GIM	
Seminari E, 2002		Grupos control: 15 VIH <i>naïve</i> y 16 no VIH.		Exposición a IP asociaba OR 10,3 para GIM > 0,8 mm (IC95% 1,5-240, p 0,02).	Máximo. Nº bajo de pacientes. El grupo IP estaba expuesto también a ITIAN.	GIM aumentado en pacientes tratados con IP.
		*se excluye ITINAN; evidencia de SIDA o patología vascular previa.		En todos los sujetos: correlación negativa con HDLc, positiva con TG y Apo B.		
				No diferencias en placa entre grupos.		
		132 VIH, 70,5% con TAR y 29,5% <i>naïve</i> .		Mediana del GIM aumentaba conforme aumenta RCV: A.		
		Divididos según escala FraminghamRS (Risk Score): A- R muy bajo <5%, n=64. B- R bajo 5-9%, n=34. C- R <i>moderado/alto</i> ≥10%, n=34.		Prevalencia de ASC: 26,6% grupo A, 30,3% grupo B y 76,5% grupo C. Se asociaba (univariante) a edad, exposición a TAR, lipodistrofia, nadir CD4+, menor nº CD4+, mayor duración infección VIH, mayor RCV medido escala Framingham RS.	Mezcla en arteriosclerosis subclínica: GIM y placa.	
Jericó C, 2006		Mediana tiempo TAR: A: 0; B 6,2; y C 8,1 años. *Se excluye abandono TAR, SIDA, CI, DM.		Variables independientes asociadas: exposición al TAR (OR 10,5) y riesgo coronario a 10 años mayor ≥10% (OR 4,2).		TAR se asocia a arteriosclerosis subclínica.
		Grupo VIH: 97 mujeres, de ellas 81 en TAR actual; 81% IP, 81% ITIAN, 28% ITINAN. Las 18 sin TAR actual tenían historia previa de TAR.		No diferencia en GIM entre VIH (mediana 0,62 mm) y no VIH (mediana 0,62 vs 0,61 mm).		
		Mediana tiempo TAR: IP 30 m, ITIAN 35 m, ITINAN 14 m.		Aumento significativo del GIM en VIH con IP respecto a no IP.	No describe si mide	
		Grupo control: 86 mujeres sanas apareadas por edad e IMC.		SM: prevalencia aumentada en VIH, respecto a controles (31% vs 4%). En VIH prevalencia aumentada en grupo de IP, respecto no IP (45% vs 19%).	bifurcación o ACC. Sólo un lado.	
				Variables asociadas a GIM en grupo control: edad, índice cintura cadera; en VIH: edad y perímetro abdominal		
Johnsen S, 2006				SM en 41% VIH, todos los DM y ninguno de los sanos.	No diferencia placas.	GIM carotídeo aumentado en mujeres VIH en tratamiento con IP, respecto a mujeres VIH sin IP.
		Grupo VIH: 37 en TAR; ITIAN con un IP o ITINAN. Se dividían en pacientes con síndrome metabólico (SM) o sin SM: respectivamente 15 y 22 pacientes, y media tiempo TAR 4,8 y 4,2 a.		Función endotelial alterada por igual en VIH sin SM y en DM2. Mayor alteración en VIH con SM. Relación con parámetros metabólicos.	No se evalúan tipos de TAR/infección sin TAR.	
		Grupo control: 13 pacientes DM2 apareados por edad, y 14 controles sanos.		GIM aumentado en VIH con SM y DM. Relacionaba con edad, tiempo con TAR, parámetros metabólicos e inflamatorios; en regresión múltiple los mejores predictores fueron la edad, apo B, y CV de VIH (explicando 76% de la variación).	Los grupos no eran comparables para factores de riesgo.	
Van Wijck JPH, 2006						Marcadores de arteriosclerosis subclínicos presentes en VIH con TAR incluso sin SM asociado.



Autor	Pacientes: Características y n°	Medidas	Resultados	Limitaciones	Conclusión
<b>De Saint Martin L, 2006</b>	<p><i>Grupo VIH:</i> 154. Media tiempo TAR: IP 571 d; ITIAN 4215 d; ITINAN 571 d.</p> <p>Procedentes de una cohorte hospitalaria. 5 de ellos con historia de enfermedad cardiovascular previa.</p>	<p>GIM medio en ACC bilateral pared posterior 1 cm por debajo de la bifurcación. Miden telediástole con método automático.</p>	<p>GIM medio en ACC bilateral GIM medio 0,65±0,08mm.</p> <p>Correlacionaba con tiempo de exposición a TAR acumulado para IP, pero no para ITIAN o ITINAN. Nelfinavir y lopinavir se asociaban a GIM.</p> <p>Tras ajuste por FRCV sólo lopinavir correlacionaba. Edad, PAS y TG correlacionaban con GIM.</p>	<p>No se evalúa impacto infección VIH. No mide placa.</p> <p>No se especifican datos descriptivos de la población.</p>	<p>Arteriosclerosis precoz correlaciona con exposición a IP.</p>
<b>Lorenz MW, 2008</b>	<p><i>Grupo VIH:</i> 292, (23 <i>naïve</i>) procedentes de una cohorte.</p> <p>Media acumulada de TAR: 1770 d.</p> <p><i>Grupo control:</i> 1168, apareados por edad y sexo, retrospectivo. Status VIH desconocido.</p>	<p>GIM en ACC, BIF y ACI pared posterior bilateral. Medida automatizada, en sistole. Placa en esas localizaciones.</p>	<p>Tras ajuste por FRCV: GIM en ACC y BIF mayor en pacientes VIH; TAR asociado a mayor GIM en esas localizaciones. No efecto de IP. Los ITIAN se asociaban a mayor GIM en ACC y BIF. Entre ellos el significativo: Lamivudina.</p> <p>Placas más frecuentes en VIH (diferencia no significativa tras ajuste por FRCV).</p>	<p>No se define placa.</p>	<p>Infección por VIH y TAR son factores de riesgo independientes para arteriosclerosis.</p>
<b>Sankatsing RR, 2009</b>	<p><i>Grupo VIH:</i> 130: 62 en TAR con IP, y 68 en TAR con ITINAN. Mediana tiempo TAR: IP 5,1 a; ITINAN 4,9 a.</p> <p>En el análisis: grupo de IP presentaba &lt;HDLc y &gt;TG, con LDLc similar.</p>	<p>GIM en pared posterior de ACC medio de 3 medidas en cada lado. Medida automatizada.</p>	<p>GIM medio con IP 0,81±0,17 mm, significativamente mayor que con ITINAN 0,71±0,14 mm.</p> <p>En análisis univariante: Apo A-I y HDLc eran mayores en el grupo de ITINAN y se asociaban a menor GIM.</p> <p>En análisis multivariante: IMC, puntuación escala Framingham, duración de TAR y uso de IP permanecían asociados a GIM.</p>	<p>No grupo control.</p> <p>No se describe placa.</p>	<p>El tratamiento con IP ≥ 2 años produce un aumento relativo del GIM respecto a tratamiento con ITINAN.</p>
<b>Grunfeld C, 2009</b>	<p><i>Grupo VIH:</i> 433, un 94% en TAR. Eran más fumadores y con TG más elevados.</p> <p><i>Grupo control de base poblacional:</i> 5749.</p>	<p>GIM max (como media del GIM max en pared anterior y posterior del lado derecho e izquierdo). En ACI que incluye BIF, y en ACC. Medida manual.</p>	<p>Para ACI, GIM max 1,17±0,50 mm en VIH, y 1,06±0,58 en controles, p&lt;0,0001. La diferencia media ajustada por factores demográficos y FRCV fue de 0,148(IC95%0,072-0,224), p 0,0001.</p> <p>Para ACC, GIM max 0,88±0,16 mm, y 0,86±0,19, p 0,17. La diferencia media ajustada por factores demográficos y FRCV fue de 0,033(IC95% 0,0010-0,056), p 0,005.</p> <p>No se exponen resultados por tipos de TAR; no encontraron asociación con exposición a IP u otro fármaco o clase de TAR.</p>	<p>No diferencia grupos TAR. Incluyen en ACI el segmento de BIF.</p> <p>No mide GIM medio. Miden placa como GIM.</p> <p>No se valoraba insulínresistencia.</p>	<p>La infección por VIH asocia mayor arteriosclerosis medida como GIM, independientemente de los FRCV.</p>
<b>Bernal E, 2011</b>	<p>153 pacientes VIH: cualquier riesgo vs bajo riesgo (según escala de Framingham)</p>	<p>Árteriosclerosis subclínica: definida como GIM medio de 6 medidas en ACC &gt;0,8mm y BIF &gt;1 mm. Sólo lado izquierdo. Medida manual.</p>	<p>Pacientes de cualquier riesgo: 56% Arteriosclerosis subclínica, asociada a edad, TG, TAR o IP actual, exposición previa a IP; lipodistrofia y mayor FRS; en multivariante: edad, TAR, Lipodistrofia.</p> <p>Pacientes de bajo riesgo: 37,6% arteriosclerosis subclínica, asociada a edad, perímetro abdominal, IP, IP previo, lipodistrofia, síndrome metabólico; en multivariante: exposición a IP previa.</p> <p>FRS no útil para predecir arteriosclerosis subclínica en VIH, sobre todo en pacientes de bajo riesgo.</p>	<p>Mezcla en arteriosclerosis subclínica: GIM y placa.</p>	<p>TAR asocia arteriosclerosis carotídea</p>
<b>Desvarieux M, 2013</b>	<p>100 pacientes VIH varones no fumadores: 50 en TAR, 50 <i>naïve</i>. Grupo control no VIH.</p>	<p>GIM en ACC, BIF y ACI. GIM medio de valor bilateral en pared anterior y posterior. Medida automatizada.</p>	<p>GIM mayor en pacientes en TAR (p 0,2).</p> <p>Tras estratificar por mediana duración de la infección: GIM mayor en pacientes con &gt;7,9 años vs &lt;7,9 años de infección tras ajustar por la presencia de TAR.</p>	<p>Mezcla pared anterior y posterior. Mezcla medida de ACC, BIF y ACI.</p>	<p>La duración de infección por VIH asocia mayor GIM, independientemente del TAR.</p>

Abreviaturas en orden alfabético: a años; ACC arteria carótida común; ACI arteria carótida interna; Apo A1: apolipoproteína A; Apo B: apolipoproteína B; ATC arteriosclerosis carotídea; a años; BIF bifurcación; CDC: estadiaje centres for disease control and prevention classification; CI cardiopatía isquémica; CV carga viral; d días; DM diabetes mellitus; escala Framingham RS: escala Framingham; Risk Score: FRCV factores de riesgo vascular; GIM grosor de intima-media; IC95% intervalo de confianza 95%; IMC: índice de masa corporal; IP Inhibidores de la proteasa; ITIAN inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosidos; ITINAN inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosidos; HDLc colesterol HDL; HTA hipertensión arterial; LDLc colesterol LDL; m meses; OR *odds ratio*; PAS presión arterial sistólica; SM: síndrome metabólico; TAR Tratamiento antirretroviral; TG triglicéridos.

Fuente: elaboración propia.



Tabla 11. Estudios transversales negativos de arteriosclerosis subclínica en pacientes con infección por VIH

Autor	Pacientes: Características y n°	Medidas	Resultados	Limitaciones	Conclusion
<i>Depairon M, 2001</i>	<i>Grupo VIH:</i> 168: 136 IP; 32 no IP (16 <i>naïve</i> , el resto combinaciones).	Placa definida como estructura focal con GIM ≥ 1,2 mm en arterias carótidas y femorales. Medición semiautomatizada.	VIH vs no VIH: placa en cualquier localización más frecuente en VIH p=0,02. Placa en femoral más frecuente en VIH; placa en carótidas sin diferencias entre ambos. OR ajustada: placa asociada a edad, sexo masculino, LDLc, fumar; no asociada a infección VIH.	No se describe localización de placa. No mide GIM.	Ateromatosis femoral más frecuente en VIH en parte por FRCV.
	Tiempo medio IP: 26,8±8,9 m. <i>Grupo control:</i> 68 no VIH, < edad media, no comparables en FR.		IP vs no IP: placa 57% vs 50%, p 0,5. OR ajustada: placa asociada con edad, LDLc y fumar; no asociada a IP. El grupo de IP presentaba mayores LDLc, TG y ColT-HDLc ratio.	No describen años de infección, o tiempo de no IP.	IP o infección por VIH no contribuyen independientemente a la ateromatosis.
<i>Mervie P, 2002</i>	<i>Grupo VIH:</i> 423: 89 sin TAR actual, 98 con <de 3 fármacos, 121 con 3 (uno de ellos ITINAN), 204 con 3 (uno de ellos IP).	GIM en pared posterior de ACC izquierda en zona libre de placa.	GIM mediana 0,54 mm (RI 0,50-0,60) asociado a edad, sexo masculino, > IMC, y tabaco.	No evalúa placa. No hay pacientes <i>naïve</i> .	
	Tiempo medio TAR (m): 44,6; sin TAR actual: 34,4.	Medida automatizada	LD en 161 pacientes (38,1%). Su asociación a GIM en el análisis univariante desaparecía al ajustar por FR.	No permite ver diferencias TAR-no TAR. Publican análisis respecto a la LD.	El aumento del GIM en VIH está condicionado por los FRCV
<i>Chironi G, 2003</i>	<i>Grupo VIH:</i> 36, en TAR (34 con IP; 35 con ITIAN ; y 11 con ITINAN actual o previo).	GIM en pared posterior ACC derecha en región libre de placa.	TAR con IP se asociaba a GIM en el análisis univariante, asociación que desaparecía tras ajustar por FR.	No mide placa. Bajo número de pacientes.	Las alteraciones lipídicas son las causantes del aumento del GIM.
	Tiempo medio TAR acumulado: 73 m. <i>Grupos control:</i> grupo 1 (n=36) sin, y grupo 2 (n=36) con alteración de PA y glucosa similar a grupo VIH.	Medida en diástole automatizada.	GIM se asoció a ratio ColT/HDLc, y perímetro abdominal en VIH, pero no en los controles. GIM en VIH no se relacionó con parámetros de infección VIH o TAR.	No diseñado para evaluar efecto del VIH o TAR.	
<i>Currier JS, 2005</i>	<i>Grupo 1:</i> 44 VIH con IP ≥2 a.	GIM en ACC derecha distal pared posterior.	Mediana de GIM en grupos 1, 2 y 3 respectivamente: 0,690, 0,712 y 0,698 mm. No diferencias en GIM entre grupos 1 y 2, ó VIH comparado con no VIH. Pacientes con IP presentaban peor perfil lipídico (aumento de ColT y TG, y peor índice cintura cadera).	No se evalúa placa. Solo un lado. Individuos de bajo riesgo. No descritos años de VIH.	GIM no se asocia a TAR, IP o a infección por VIH.
	Tiempo TAR mediana (m) 1: 54m, 2:120m. <i>Grupo 3:</i> 45 no VIH.	Medición automatizada.	GIM se asociaba a HDLc, interacción HDLc-TG, edad e IMC.		
<i>Mangili A, 2006</i>	<i>Grupo VIH:</i> 327(242 hombres (H), 85 mujeres (M)).	Según estudio CHS: media de GIM máximo, pared anterior y posterior, en ACC-ACI bilateral. Medida manual.	GIM ACC y ACI respectivamente: en varones 0,62±0,2 y 0,76±0,5mm; en mujeres 0,59±0,2 y 0,66±0,4mm.	No especifica límites ACI-BIF-ACC.	
	Recibían TAR: • H 76%, tiempo medio 32±26 m; • M 66%, tiempo medio 28±25 m.		No relación entre TAR y medidas GIM. Predictores de GIM en ACC: varones, edad y perímetro abdominal; mujeres edad e IMC. Predictores de GIM en ACI: varones, edad, PAS, PCRus; mujeres edad.	Incluye placa en medición de GIM. Población TAR muy heterogénea. Poco tiempo de TAR. No hay pacientes <i>naïve</i> .	El TAR no se asocia a mayor GIM carotídeo.
<i>Bongiovanni M, 2008</i>	<i>Grupo 1:</i> controles sanos.	Patológico: GIM >1 mm en cualquier localización, carotídea o femoral.	No diferencias en GIM > 1 mm entre los tres grupos en carótida o femoral; no diferencias en mediana de GIM.	No especifican si miden GIM máximo o medio, o dónde miden, o si incluyen placa. Poco tiempo de TAR.	TAR o infección por VIH no se asocian a arteriosclerosis subclínica
	<i>Grupo 2:</i> VIH <i>naïve</i> . <i>Grupo 3:</i> VIH con TAR estable 12 m. Tiempo TAR mediana: ITIAN 87 m, ITINAN 15 m, IP 26,5 m.	Miden entre BIF y 1 cm proximal.	Factores independientes predictivos de GIM mayor a 1 mm: edad, TG, glucemia basal ≥ 110, homocisteína, IMC. Las mujeres presentaron un riesgo menor que los varones. Exposición a TAR o infección VIH no se asocian a GIM>1mm.		

Autor	Pacientes: Características y n°	Medidas	Resultados	Limitaciones	Conclusión
<b>Kaplan RC, 2008</b>	<p><i>Grupo VIH: naïve</i> o TAR: 1331 M; 600 H. Tiempo TAR acumulado mediana: IP: M 1,5, H 3 años. ITINAN: M 1, H 2 años; ITIAN: M 4, H 6,5 años.</p> <p><i>Grupo control:</i> 534 M; 325 H. Casos y controles de dos cohortes prospectivas.</p>	<p>GIM en pared posterior ACC distal derecha. "Lesiones": GIM focal &gt;1,5 mm en ACC, BIF y ACI derechas. Método automatizado.</p>	<p>GIM carotídeo no aumentado en grupo VIH respecto a controles. Se asociaba a edad, etnia afroamericana, fumar, DM, IMC, PA y lípidos. No relación independiente entre duración del TAR y GIM o lesiones. Sólo un bajo nivel de linfocitos T CD4+ de &lt; 200 cels/<math>\mu</math>l se asociaba de forma independiente con mayor prevalencia de lesiones carotídeas. No se asociaba con el GIM medio.</p>	<p>Sólo se evaluó un lado. Los datos basales descritos para la población total de las cohortes (no para subgrupo estudiado).</p>	<p>La infección VIH y el TAR no se asocian a arteriosclerosis subclínica.</p>
<b>Mondy KE, 2008</b>	<p><i>Grupo VIH:</i> 50, en TAR estable 6 m (<math>\geq 2</math> ITIAN con un IP o un ITINAN).</p> <p>Tiempo total TAR; grupo IP actual 214m; ITINAN actual 204m</p> <p><i>Grupo control:</i> 50.</p> <p>*Difierían en perfil lipídico y glucemia basal.</p>	<p>GIM en ACC: media de 4 medidas; pared anterior y posterior bilateral. Medida automatizada.</p> <p>Función endotelial arteria braquial.</p>	<p>No hubo diferencias entre ambos grupos ni en GIM (<math>0,68 \pm 0,02</math> mm en ambos) ni en función endotelial.</p> <p>Tampoco diferencias entre pacientes en tratamiento actual con IP y pacientes con ITINAN.</p> <p>Insulinresistencia predictora de disfunción endotelial y de mayor GIM en población VIH. Predecía también GIM, el diagnóstico de HTA y el ratio tronco/extremidades.</p>	<p>Miden solo GIM en bifurcación. Bajo n de pacientes. Bajo tiempo de exposición a TAR.</p>	<p>La población VIH estudiada no presentaba mayor alteración de función endotelial ni mayor GIM que los controles.</p>

Abreviaturas en orden alfabético: a años; ACC arteria carótida común; ACI arteria carótida interna; BIF bifurcación; CDC: estadios de enfermedad; CHS estudio Cardiovascular Heart Study; CoIT colesterol total; DM diabetes mellitus; FRCV factores de riesgo vascular; GIM grosor de íntima-media; H hombres; IMC: índice de masa corporal; IP Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídeos; ITINAN inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídeos; HDLc colesterol HDL; HTA hipertensión arterial; LD Lipodistrofia; LDLc colesterol LDL; m meses; M mujeres; OR *odds ratio*; PA presión arterial; PAS presión arterial sistólica; PCRus proteína C reactiva ultrasensible; RI Rango intercuarílico; TAR Tratamiento antiretroviral; TG triglicéridos.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 12. Estudios longitudinales de arteriosclerosis subclínica en pacientes con infección por VIH

Autor	Pacientes: Características y n°	Medidas	Resultados	Limitaciones	Conclusión
<i>Hsue PY, 2004</i>	Grupo VIH: 148, 116 con IP: Tiempo IP mediana: 3.3a.	GIM en 6 puntos de ACC, BIF y ACI en cada lado, pared posterior. No se describe método de medición. Placa: GIM > 1,5 mm.	GIM medio basal mayor en VIH: 0,91±0,33 vs 0,74±0,17mm. Asociación independiente en VIH con: edad, LDLc, años/paquete. IP no predecía GIM. Infección por VIH predictor independiente de GIM.	No se analizan factores asociados a placa. Poca potencia estadística para detectar relaciones débiles. Pérdidas en el control al año.	Arteriosclerosis subclínica mayor en pacientes VIH y progresa más rápidamente que en cohortes no VIH.
	*población VIH: más fumadores, HTA, con < HDLc y LDLc, y >TG.	Evolución a 1 año.	Placa más frecuente en VIH (p 0,003). Tasa de progresión a 1 año fue 0,074±0,13mm; mayor que controles. Progresión asociada a edad, raza latina y nadir de CD4+≤ 200 cels/μl.		
<i>Mercie P, 2005</i>	Grupo VIH: 346, 22 sin TAR actual. No describen edad media ni años de VIH. Tiempo TAR según CD4+: < 200cels/μl: 24,6m; 200-500: 30 m; >500: 16,8m.	GIM en ACC izquierda pared posterior, transductor sectorial. Análisis automático. Evolución GIM a 1 año.	GIM medio basal 0,57 ± 0,1 mm, y tras 12 meses 0,59 ± 0,1. GIM al año se asociaba a edad, sexo masculino, tabaco y CD4+ mayor a 455 cels/μl. La progresión fue de 0,02 mm (IC95% 0,012-0,029). Se asociaba a número de CD4+ basal, siendo máxima para 402-590 cels/μl. No relación con tipo o duración del TAR (aunque metodología no permite valorar su efecto).	Miden un lado y una localización. No valora placa. Descripción metodológica incompleta. No describen edad media ni años infección.	GIM progresa en población VIH.
<i>Currier JS, 2007</i>	Grupo1: 45 VIH con un IP≥2a Grupo2: 45 VIH con un TAR sin IP≥ 6 m. No especifica tiempo TAR. Grupo3: no VIH	GIM en ACC derecha distal, pared posterior. Método automatizado. Evolución a 36 m.	Tasa anual de progresión en grupos 1, 2 y 3: 0,0096, 0,0058, y 0,0085 mm/año respectivamente. Sin diferencias significativas entre grupos 1 y 2, o entre VIH vs no VIH. Predictores de progresión en todos los grupos: LDLc, homocisteína. Predictores de progresión en VIH: mayor nadir CD4+ y uso de ritonavir.	Sólo mide ACC. Población de bajo RCV. Grupo no IP tomaron IP. Grupo de IP mejoró parámetros lipídicos. No especifica años de infección.	Infección por VIH o uso de IP no contribuyen significativamente a progresión de GIM.
<i>Maggi P, 2007b</i>	133 pacientes con su primer TAR≥12 m. No especifica tiempo TAR. Grupo 1: 77 con IP. Con > TG y <HDLc que grupo 2. Grupo 2: 56 con ITINAN.	"Lesiones": GIM patológico si > 1 mm, ó placa: GIM >1,2 mm de forma focal. Evolución a 2 años.	Grupo 1: lesiones basales en 48% de los pacientes. De ellos un 47% de las lesiones progresaron. De los pacientes sin lesiones 22,5% desarrollaron lesiones. Grupo 2: lesiones basales 14%. De ellos un 12,5% progresaron. Un 14% de los pacientes sin lesiones 12,7% desarrollaron lesiones.	Definición de GIM patológico y placa discutibles. Grupos no comparables. Estudio descriptivo: No se realiza análisis uni o multivariante.	Mayor frecuencia y progresión de lesiones ateromatosas en pacientes VIH con IP respecto a ITINAN.
<i>Coll B, 2007</i>	Grupo VIH: 141. 92,2% en TAR (92,2% ITINAN, 73,8% IP; 55,3% ITINAN). No especifica tiempo TAR.	GIM en ACC, BIF, ACI y femoral, pared posterior. Medida automatizada. La media de todos era el GIM combinado. Evolución 30 meses.	GIM basal 0,75±0,01 mm, seguimiento 0,84±0,01. Progresión 0,045± 0,01mm/año. Predictores de progresión: edad, ColT, nadir y número de CD4+ (a mayor conteaje de células, menor progresión) y polimorfismos en genes CX3CR-1 y SDF-1 (asociaban menor progresión).	Combina en la medida de GIM combinado, el GIM de distintas localizaciones.	Hay progresión del GIM en población VIH en TAR.
	255 VIH. 67% en TAR: 44% tratamiento actual con IP; 36% con ITINAN actual. Media de TAR basal 36 meses.	GIM en ACC, y en ACI en pared posterior derecha e izquierda. Medida automatizada. Evolución 3 años.	El cambio medio en el GIM por año de seguimiento fue de 0,016 mm en ACC y 0,010 mm en ACI. Predictores de progresión en ACC fueron: edad, presión arterial sistólica, triglicéridos, insulina; en ACI triglicéridos, glucosa, medicación hipoglucemiante, QUICKI (medida de insulínresistencia), perímetro abdominal y fumar.	No definen límites de ACC y ACI. La bifurcación debe estar valorada dentro de ACI. Miden pared posterior.	Progresión del GIM en población del estudio pero debido a los factores de riesgo vascular.

Autor	Pacientes: Características y n°	Medidas	Resultados	Limitaciones	Conclusion
<i>Baker JV, 2011</i>	389 pacientes VIH. 78% en TAR. 35% con IP; 39% con ITINAN. Mediana TAR 2,7 años	GIM en pared posterior de ACC derecha. Medida automatizada. Evolución a 2 años.	Mediana de progresión en dos años, 0,016 mm [Rango intercuartílico -0,003-0,033] Asociaron menor progresión la carga viral suprimida vascular y permanecer con supresión virológica en el seguimiento. Tras ajuste factores de riesgo, el grupo ITINAN mostró menor progresión que el grupo IP.	Medida sólo en lado derecho.	La supresión de la replicación viral se asocia a menor progresión. El grupo con ITINAN presentó menor progresión de GIM que el grupo IP.
<i>Hsue PY, 2012</i>	300 VIH. (70% en TAR) 47 controles. Mediana TAR 5 años	GIM y placa en ACC, bifurcación y ACI. Pared anterior y posterior. Derecha e izquierda. Placa definida como GIM mayor a 1,5 mm. Medida automatizada. Evolución mediana 2,4 años	Cuando se incluían todos los segmentos (ACC, bifurcación y ACI), la tasa ajustada de progresión mayor en VIH que en controles (0,055 vs 0,024 mm/año). La mayor progresión se observó en la bifurcación. Entre los pacientes VIH, la tasa de progresión en bifurcación fue más rápida. Mayor prevalencia de placa en VIH 50% vs 23%. Mayor incidencia de placa en el grupo VIH (44% vs 2,8%)	Incluyen pared anterior en las mediciones.	Mayor progresión de arteriosclerosis en VIH frente a controles. Mayor progresión de la arteriosclerosis en bifurcación.

Abreviaturas en orden alfabético: a años; ACC arteria carótida común; ACI arteria carótida interna; BIF bifurcación; CDC: estadios de enfermedad control and prevention classification; cels células; ColT colesterol total; CX3CR-1: gen del receptor de la fraktalina; DM diabetes mellitus; GIM grosor de íntima-media; IC95% intervalo de confianza 95%; IP Inhibidores de la proteasa; ITIAN Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosidos; ITINAN inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosidos; HDLc colesterol HDL; HTA hipertensión arterial; LDLc colesterol LDL; m meses; SDF-1 stromal derived factor-1; TAR Tratamiento antirretroviral; TG triglicéridos.

Fuente: elaboración propia.



2

## JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



El aumento del riesgo cardiovascular asociado a los pacientes con infección por VIH ha sido demostrado por diferentes autores. Este aumento de riesgo viene determinado por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (algunos de ellos más prevalentes en esta población que en población general) y las alteraciones metabólicas condicionadas por el tratamiento antirretroviral (TAR) y por la infección por VIH en sí misma. La propia infección por VIH contribuye también a este aumento del riesgo (Cerrato E, 2015).

La infiltración subintimal de lípidos y células inflamatorias constituye el inicio del proceso continuo que es la arteriosclerosis. La arteriosclerosis carotídea subclínica es un marcador subrogado de riesgo cardiovascular, que se puede evaluar de forma no invasiva mediante ecografía. Engloba el grosor de íntima-media (GIM) y la presencia de placas arterioscleróticas tanto no estenosantes como estenosantes mayores al 50% (estas últimas consideradas equivalentes de riesgo vascular de enfermedad coronaria). Tanto el aumento del GIM como la presencia de placa carotídea se han asociado a factores de riesgo cardiovascular, a arteriosclerosis subclínica coronaria y periférica, reflejando arteriosclerosis generalizada y a mayor incidencia de enfermedad cardiovascular (Vlachopoulos. C, 2015).

Los estudios que evalúan arteriosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por VIH asintomáticos como marcador subrogado de riesgo presentan resultados controvertidos. En general, los factores de riesgo cardiovascular, la infección por VIH y el TAR se asocian a mayor arteriosclerosis subclínica carotídea (Stein JH, 2014). En el presente trabajo, se han analizado los estudios publicados y evaluado las causas de la controversia. La gran heterogeneidad metodológica de los estudios dificulta comparaciones y arroja resultados contradictorios.

El presente trabajo evalúa la presencia de arteriosclerosis carotídea subclínica medida como GIM carotídeo y presencia de placa carotídeo en población con infección por VIH española. Existen muy pocos estudios publicados en población española (Jericó C, 2006; Coll B, 2007; Bernal E, 2011; Serrano-Villar S, 2014). La población del presente estudio está seleccionada de los pacientes con infección por VIH en seguimiento en una Unidad de Enfermedades Infecciosas de nuestro país, con médicos internistas especializados y cualificados para el



manejo de pacientes con infección por VIH. Este grupo de pacientes representa la realidad de la práctica clínica en cuanto a TAR, manejo de alteraciones metabólicas y factores de riesgo en nuestro país.

# 3

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



#### **Hipótesis**

El aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con infección por VIH se asocia a la propia infección por VIH, al tratamiento antirretroviral, a los factores de riesgo vascular y las alteraciones metabólicas asociadas.

Los pacientes con infección por VIH presentan una elevada frecuencia de factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, insulínresistencia e hipogonadismo y su frecuencia se asocia a un mayor grado de arteriosclerosis subclínica carotídea.

Independientemente de lo indicado, la presencia de TAR se asociará a arteriosclerosis carotídea subclínica carotídea: asociará mayores valores de GIM carotídeo y la presencia de placa carotídea será más frecuente en el grupo en TAR. Los inhibidores de la proteasa (IP) se asociarán a mayor arteriosclerosis carotídea subclínica que el resto del TAR asociados a mayor GIM y mayor presencia de placa carotídea.

#### **Objetivos**

##### Objetivo principal:

1. Analizar la prevalencia de arteriosclerosis subclínica carotídea, medida como GIM y placas de arteriosclerosis, en una población de varones con infección por VIH bien seleccionada.

Objetivo secundario: analizar la asociación entre GIM carotídeo y presencia de placa carotídea con:

2. Los factores de riesgo cardiovascular y factores metabólicos.
3. Los factores asociados a infección por VIH.
4. El tratamiento antirretroviral (TAR) que recibe el paciente.



# 4

## MATERIAL Y MÉTODOS



## Diseño

Estudio observacional, transversal.

## Ámbito de estudio y consideraciones éticas

El estudio se realizó en el ámbito de la Unidad de Enfermedades Infecciosas de un hospital de tercer nivel del Servicio Nacional de Salud (Hospital General Universitario de Alicante), con una evaluación multidisciplinar de los pacientes mediante un equipo compuesto por especialistas en neurología, enfermedades infecciosas y endocrinología. El estudio fue aprobado por el comité ético y de investigación clínica del Hospital General Universitario de Alicante. Todos los pacientes incluidos en el estudio recibían el consentimiento informado para su participación en el estudio y aceptaban el mismo de forma voluntaria (modelo de consentimiento informado en el anexo).

## Sujetos a estudio

Criterios de inclusión:

1. Varones con infección por VIH  $\geq 18$  años de edad
2. Firma de consentimiento informado,
3. *Naïve* para TAR o con la misma pauta de TAR efectiva ( $<50$  copias ARN/mL) los 6 meses previos a la inclusión.

Criterios de exclusión:

1. Coinfección por virus de la hepatitis C (VHC), ya sea hepatitis crónica o cirrosis, determinada por PCR-VHC;
2. Enfermedad activa definitoria de SIDA;
3. Presencia de diabetes mellitus (criterios *American Diabetes Association*),



4. Tratamiento concomitante con esteroides exógenos, hipoglucemiantes (secretagogos o insulinsensibilizantes) u hormona de crecimiento, que interfieran en la homeostasis de la insulina;
5. Tratamiento concomitante con ganciclovir, ketoconazol, acetato de megestrol, espironolactona y diuréticos tiazídicos, que pudiesen disminuir los niveles de testosterona plasmática;
6. Consumo activo de drogas, a excepción del tratamiento sustitutivo con metadona y cannabinoides;
7. Enfermedad psiquiátrica o déficit cognitivo que imposibilitara la comprensión del estudio;
8. Seguimiento irregular o incumplimiento terapéutico (imposibilidad de obtener información precisa sobre la historia de exposición a diversos fármacos antirretrovirales).

Clasificación de los pacientes: Los pacientes incluidos se dividían en dos grupos:

1. Grupo *naïve*: nunca expuestos a TAR.
2. Grupo TAR:
  - 2A. Grupo de inhibidores de la proteasa (grupo IP): TAR actual basado en 2-3 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleosidos (ITIAN) más un IP potenciado (lopinavir/ritonavir; fosamprenavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, tripanavir/ritonavir).
  - 2A. Grupo no análogos de nucleósidos (grupo NN): TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) y que nunca antes hubieran recibido tratamiento con IP.

## **Tamaño muestral. Periodo de estudio. Forma de selección**

De toda la población con infección por VIH en seguimiento en la unidad de enfermedades infecciosas se seleccionaron los pacientes que cumplían los criterios de selección descritos previamente y se les propuso participar en el estudio.

El estudio se llevó a cabo entre septiembre de 2007 y septiembre de 2009.

## **Variables a estudio**

### **1. Variables identificativas**

Número de registro, número de tarjeta sanitaria o SIP (Sistema de Información Poblacional de la Conselleria de Sanidad (SIP), iniciales del paciente.

### **2. Variables resultado:**

- Grosor de íntima media carotídeo medio.
- Grosor de íntima media carotídeo máximo.
- Placa carotídea.

## **Descripción de la metodología del estudio ecográfico neurovascular**

El estudio neurovascular se realizó mediante un ecógrafo HITACHI EUB4500 HV, utilizando la sonda lineal de 7 MHz, por un neurólogo con capacitación específica en estudio neurovascular por ecografía-doppler de troncos supraaórticos y transcraneal. El explorador era ciego a la historia clínica y grupo de tratamiento del paciente. El paciente se colocaba en decúbito supino sobre una camilla, en una habitación oscura, con hiperextensión cervical y la cabeza ligeramente ladeada hacia el lado contrario al explorado y tras un reposo de 5 minutos

se realizaba la exploración. Se modificaba la profundidad del foco, el *frame rate* y la ganancia (para tener los mínimos artefactos dentro de la luz del vaso, aproximadamente: profundidad del foco 30/40 mm, *frame rate* 25Hz). El protocolo de estudio seguía las recomendaciones del último consenso de medición de GIM de Mannheim (Touboul PJ, 2007; Touboul PJ, 2012).

Se realizó en primer lugar una evaluación del eje carotídeo en “modo B” en el plano axial, para evaluar la morfología de la pared arterial de forma óptima diferenciando entre la sangre en la luz del vaso y las estructuras vasculares de la pared. El plano axial permite localizar placas, que podrían pasar desapercibidas en el plano longitudinal si son excéntricas; y permite también determinar la altura de la bifurcación carotídea. Después se utilizaba el “modo-power”, para evaluar la presencia de placas hipoecogénicas que no se hubieran detectado en el modo B.

En segundo lugar, se evaluó el eje carotídeo en modo B en el plano longitudinal, con la sonda incidiendo lateral y estrictamente perpendicular, que permite observar cada segmento de la pared arterial de arteria carótida común (ACC), bifurcación y arteria carótida interna (ACI). Se consideró que la bifurcación comienza al final de la ACC, cuando sus paredes anterior y posterior comienzan a divergir. De la bifurcación nacen la arteria carótida externa (ACE) y la ACI. De ellas, la arteria importante en el riesgo cardiovascular es la ACI cuya patología afecta directamente al cerebro siendo clínicamente significativa. El modo B no permite diferenciar entre ACE y ACI con seguridad, por lo que para diferenciarlas se utilizó el modo doppler-color, ya que presentan distinto espectro de velocidad doppler. Una vez localizados los segmentos a valorar se procedía a localizar el segmento de pared posterior donde el patrón de doble línea del GIM se observara con mayor claridad. En ACC se localizaba en los segmentos medio o distal prebifurcación. Se congelaba la imagen para medición de GIM al final de la diástole y se grababa para un análisis posterior off-line, guardándose imágenes de los tres segmentos referidos de cada lado: derecho e izquierdo. Se evaluaba el GIM en una región libre de placa, en pared posterior de ACC, bifurcación y origen de ACI en el lado derecho e izquierdo. Mediante el software diseñado por Hitachi para la medición automática del GIM, se selecciona una región de interés englobando el segmento de pared arterial a medir. El área de interés tiene una longitud máxima de 22 mm. La región de interés podía ajustarse al tamaño de la región seleccionada. El segmento de pared visualizada en bifurcación y en

ACI es de menor tamaño, y el tamaño de la región de interés medida era menor. El software detecta la interfaz luz-intima y la interfaz media-adventicia y realiza un trazo sobre cada punto de cada interfaz, resultando en una línea continua interna que corresponde a la interfaz íntima-media y una línea continua externa que corresponde a la interfaz media-adventicia. Si la medida automática no ha reconocido de forma adecuada algún punto de las líneas, se puede realizar una corrección automática y si ésta no fuera suficiente se puede realizar una corrección manual. Se obtenía y se recogía por separado el GIM máximo y medio de ACC, bifurcación y ACI derechas e izquierdas, en milímetros. El GIM máximo es el valor del punto de GIM máximo de la región de pared seleccionada, y el valor del GIM medio, la media de los valores de GIM de toda la región seleccionada. Se calculó la media de la medición derecha e izquierda tanto del GIM máximo como del medio en cada región, denominándose esta media como valor “bilateral”. Si por dificultad técnica se obtenía un valor de GIM sólo en un lado, se recogía ese valor como valor “bilateral”. No se realizó la media de las regiones ACC, bifurcación y ACI en conjunto, ya que cada región implica un proceso de arteriosclerosis diferente. A nivel técnico se clasificaba la medición como: valorable, si se observaba el GIM y era medible; no visualizable, si no se observaba el GIM en esa región; o no valorable por placa, si la existencia de una placa no permitía encontrar un segmento de pared libre de placa que permitiera medir GIM. Si el segmento de GIM era tan pequeño que no era medible mediante el método automatizado se realizaba la medida manual con tres mediciones de GIM en el segmento visualizado. Dado que la medida manual sobrevalora el GIM, no se utilizarían estos datos.

Se evaluaron también los segmentos en busca de placas de ateroma mediante el modo B y el modo *power*. Se define placa como una estructura focal en la pared interna del vaso que invade la luz arterial al menos 0,5 mm o un 50% del valor del GIM que la rodea, o que muestra un GIM mayor a 1,5 mm, medido desde la interfaz media-adventicia a la interfaz íntima-luz, según criterios de Mannheim (Touboul PJ, 2007 y 2012). Se identificaban todas las placas de cada paciente tanto si eran visualizadas en ambas paredes, anterior y posterior, como si sólo se visualizaban en una de ellas. Cada placa se grababa en la imagen longitudinal, y se recogían las características de cada una que se enumeran a continuación:

- a. Localización de cada placa: ACC, bifurcación, o ACI.
- b. Número total de placas: si una placa afectaba a ACC y bifurcación pero era un continuo computaba como una sola placa.
- c. Longitud de placa, medida en el plano longitudinal. Si la placa se observaba en pared anterior y posterior se medía la longitud mayor.
- d. Grosor de placa: el grosor de cada placa medido desde la interfaz media-adventicia hasta la interfaz luz-íntima. Si la placa se observaba en pared anterior y posterior se medía el grosor mayor de los segmentos de placa visualizados.
- e. Área de placa en la imagen en dos dimensiones: seleccionando el corte en el que mayor área se visualizaba, y sobre la imagen congelada se rodea el contorno visualizado tanto en pared posterior como anterior, sumándose ambas áreas pertenecientes a la misma placa.
- f. Tipo de placa según la clasificación: placas tipo I homogénea hipoeoica; tipo II heterogénea de predominio hipoeoico; tipo III heterogénea de predominio hiperecoico; tipo IV homogénea hiperecoica; tipo V no clasificable por calcificación que produce sombra acústica que no permite caracterizar la placa.

En cada paciente se determinó cuál de todas sus placas era la placa peor, por tamaño, grosor o ecogenicidad. Si sólo presentaba una placa, ésta era la placa peor. Se calculó también la carga de placa total de cada paciente, mediante el área total de placa (sumatorio del área de cada placa del paciente), y el grosor total de placa (sumatorio del grosor máximo de cada placa del paciente en ambos ejes). Se calculaba también el “*plaque score*” (Hollander M, 2002), definido como el número total de sitios con placa, con una puntuación de 0 a 6, evaluando cada lado en las tres localizaciones de ACC, bifurcación y ACI en cada lado derecho e izquierdo, asignando un punto si presenta placa. Si una placa afectaba a dos segmentos, puntuaba un punto en cada sitio. Se evaluó la presencia o no de placa (una o más placas) en cada uno de los segmentos ACC, bifurcación y ACI derecha o izquierda

Se evaluó la velocidad de flujo en ambas ACI, se recogían velocidad sistólica y velocidad diastólica final. Hallándose velocidad media, el índice de pulsatilidad e índice de resistencia

para cada lado; con la finalidad de evaluar estenosis proximales o distales al segmento carotídeo explorado. Los cambios en el GIM con el tiempo pueden ser secundarios a cambios en el diámetro de la luz y no a cambios arterioscleróticos per se (Wikstrand J, 2007), por ello para tener los datos en caso de repetición de mediciones en el tiempo, se realizó medición del diámetro intraluminal y adventicia-adventicia; estos datos no se utilizaron en el presente estudio.

### **3. Variables explicativas:**

#### **3A-Variables sociodemográficas y estilo de vida:**

- Práctica de riesgo para infección por VIH: se subdivide en homosexualidad (incluyendo bisexualidad), heterosexualidad, usuarios de drogas vía parenteral (UDVP) y desconocido.
- Consumo cannabinoides (si/no).
- Inactividad física: La actividad física del paciente se clasificaba como: sedentarismo (no ejercicio físico), < 3 horas /semana de ejercicio físico y > 3 horas /semana de ejercicio físico. Se consideraba sedentarismo como la no realización de ejercicio físico alguno. Se consideraba no sedentarismo como la realización de ejercicio físico menos de 3 o más de 3 horas a la semana;
- Consumo de alcohol: El consumo de alcohol no se puede considerar un factor de riesgo como tal. La interpretación de su efecto es más compleja, dado que el consumo moderado de alcohol a dosis bajas se considera un factor protector de enfermedad cardiovascular. El hábito enólico (evaluado en Unidad bebida estándar (UBE) g/día) se clasificó como: leve (UBE <17/semana) / moderado (UBE 17-28/semana) / grave (UBE>28/semana) (Altisent R, 1992). Los gramos de alcohol al día se calcularon;  $g\ OH = \text{volumen en mL} \times \text{grados de alcohol} \times 0,8 / 100$ .

### **3B-Variables de riesgo cardiovascular:**

#### Factores de riesgo cardiovascular clásicos

- Factores no modificables: Edad: Medida en años; Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (en pariente de primer grado, antes de los 55 años si es hombre); Historia familiar de dislipemia; Historia familiar de diabetes; Historia familiar de HTA.
- Factores modificables: Tabaquismo: La variable se recogía según la historia referida por el paciente. Se clasificaba en: si/no/exfumador y en años-paquete de exposición; Hipertensión arterial: Se definía como  $\geq 140/90$  mmHg o paciente en tratamiento antihipertensivo. Se recogía de dos formas: la variable “antecedente de HTA” si el paciente conocía que era hipertenso, y la variable HTA definida como la media de dos determinaciones de PA realizadas por el equipo investigador  $\geq 140/90$  mmHg o paciente que refería recibir medicación antihipertensiva; Colesterol total (CT): medido en mg/dL; Colesterol LDL (LDLc): medido en mg/dL; Colesterol HDL (HDLc): medido en mg/dL; CT, HDLc, LDLc son técnicas enzimáticas calorimétricas que se determinan en el autoanalizador MODULAR (Roche Diagnostics®); Obesidad: medida como índice de masa corporal (IMC) en Kg/m<sup>2</sup>, definido como el cociente entre peso en Kg/talla en m<sup>2</sup>, e índice cintura cadera (ICC), perímetro abdominal en cintura medido en cm y perímetro de cadera a la altura de los trocánteres en cm.

#### Factores de riesgo cardiovascular emergentes

- Triglicéridos: medidos en mg/dL. Mediante técnica enzimática calorimétrica determinada en el autoanalizador MODULAR (Roche Diagnostics®).
- Colesterol no HDL: medido en mg/dL. Representa el resultado de restar el HDLc al CT, y representa el colesterol LDL, IDL y VLDL.
- Hipogonadismo: Se definía hipogonadismo como un nivel testosterona libre calculada (TLC)  $< 0,22$  nmol/L ( $< 6,36$  ng/dl), inferior al rango de normalidad para varones jóvenes sanos. Se calculaba determinando la testosterona total (TT),

SHBG (nmol/L; rr 4-72) y albúmina (mg/dL; rr 3170-5300 [480-803 mmol/L] [nefelometría cinética, sistemas inmunoquímicos IMMAGE [Beckman Coulter®] en la mediante la ecuación: Testosterona libre calculada (TLC) =  $\frac{([Testosterona] - (N \times [Testosterona Libre]))}{(Kt \{SHBG - [Testosterona] + N[Testosterona libre]\})}$ , donde Kt (109 L/mol) es la constante de asociación de SHBG para Testosterona, y N =  $\frac{(K_a [3,6 \times 10^4 \text{ L/mol, constante de asociación de albúmina para T}] \times Ca [concentración de albúmina, g/L])}{+ 1}$ , descrita por Vermeulen y cols. (Vermeulen A, 1999). La Testosterona total se determina mediante quimioinmunoanálisis, en el autoanalizador Unicell DXI 800 (Access® Testosterone Beckman Coulter). La sensibilidad analítica: 0,15 pg/ml y la precisión total: 5,0% a una concentración entre 2,2 ng/ml. Valores normales en hombres: 3-10 pg/ml. Sex hormon binding protein (SHBG): Se determina mediante quimioinmunoanálisis en el IMMULITE 2000 (Siemens®). Sensibilidad analítica: 0,02 nmol/ml. Precisión intraensayo: 5,2% para 8,9 nmol/ml. Valores normales hombres: 4-72 nmol/ml. Albúmina: Se determina por nefelometría cinética en los sistemas inmunoquímicos IMMAGE® (Beckman Coulter®). La sensibilidad analítica es 22,2 mg/dl y la imprecisión total: 6% para una concentración de 3721 mg/dl. Sus valores normales son 480-803 µmol/l; 3170-5300 mg/dl. Todas las muestras hormonales se extrajeron entre las 8:00 y las 9:00 de la mañana. Para establecer valores de referencia de TLC para varones jóvenes sanos en nuestro laboratorio de referencia se tomaron muestras de 127 varones jóvenes y sanos entre 18 y 30 años de edad, con IMC < 30 Kg/m<sup>2</sup>, sin infección por VIH que además cumplieran los criterios de exclusión del estudio. El intervalo de referencia de nuestro laboratorio se definió como 0,22-0,77 nmol/L (6,36 – 22,2 ng/dl).

- Síndrome metabólico: definido según criterios ATP III (NCEP-ATPIII, 2002).
- 25 (OH) Vitamina D: Los niveles séricos de 25(OH)vitamina D se determinaron usando un analizador automático: LIAISON automatic chemiluminescence immunoassay analyser (DiaSorin, Stillwater, MN, USA). T 25(OH)D total: 25-OH-D<sub>2</sub>\_25-OH-D<sub>3</sub>. Sensibilidad analítica: 10 nmol/L. Precisión intraensayo: hasta 37 nmol/L, coeficiente de variación (CV) 4,2%; y 157 nmol/L, CV 3,1%.



Precisión interensayo: hasta 37 nmol/L, CV 7,7%; y 157 nmol/L, CV 6,4%. Siendo 1 nmol/L=0,4 ng/mL, definiciones de estado de 25(OH) vitamina D: Suficiencia de 25(OH)D: 75 nmol/L o 30 ng/mL; insuficiencia de 25 OH vitamina D: <75 nmol/L o < 30 ng/mL; deficiencia:<50 nmol/L.

- PCR ultrasensible: La proteína C reactiva de alta sensibilidad se determina por turbidimetría cinética en el Sistema Inmunoquímico IMAGE® (Beckmann Coulter, Inc). La sensibilidad analítica es de 0,02 mg/L y la precisión intraserial es de 5% y la total 7,5 %. Los valores normales <0,74 mg/dl.

#### Factores relacionados con el metabolismo de la glucosa

- Glucemia plasmática basal: Medida en mg/dL por el método de hexoquinasa en el autoanalizador MODULAR (Roche Diagnostics®).
- Alteración de glucemia basal en ayunas: Se determinó la glucemia basal en ayunas como la media de tres determinaciones de glucemia plasmática basal. Se definió como Glucosa basal alterada si se encontraba entre 110-125 mg/dL.
- Hemoglobina glicosilada: Los niveles de HBA1C se determinan por HPLC (Cromatografía líquida de alta presión) en el autoanalizador automático ADAMS A1C HA-8160. Los valores normales son 3,4 a 6,1%.
- Insulinresistencia: Se midió insulinresistencia con el test HOMA basal y tras sobrecarga intravenosa de glucosa. El test HOMA basal (HOMA-R, *homeostasis model assessment of insulin resistance*, índice indirecto de resistencia insulínica) se medía como: Insulina basal (microU/mL) x Glucemia basal (mg/dL) x 0,055 / 22,5. Se definió insulinresistencia como HOMA-R  $\geq 3,8$  y/o insulina basal  $\geq 16,7$  microU/mL (Ascaso JF, 2001). Se realizó también test HOMA tras sobrecarga de glucosa (HOMA 2h post CIGMA, continuous infusion of glucose with model assessment), que es un test de tolerancia intravenosa a la glucosa con HOMA-R. Un mayor CIGMA-HOMA-R denota menor sensibilidad a la insulina. Las concentraciones de Insulina se midieron en el analizador IMMULITE 2000 (Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, CA) por un inmunoanálisis de quimioluminiscencia en

fase sólida, tipo sándwich. El estándar está calibrado frente al WHO NIBSC 1st IRP 66/304. La imprecisión intraserial e interserial es de 5,5 % y 7,3 % respectivamente. El límite de detección del método es de 2  $\mu$ IU/ml.

Escalas de riesgo cardiovascular: Se evaluó el riesgo cardiovascular a 10 años mediante la escala de Framingham, utilizando tanto el Framingham Risk score incluyendo el colesterol total (FRS col) como el FRS con el colesterol LDL (FRS LDL). Dado que eran pacientes jóvenes con bajo riesgo vascular se clasificó la escala como menor a 5% de riesgo cardiovascular a 10 años (bajo riesgo), de 5 a 10% (riesgo bajo-intermedio) y >10% (riesgo intermedio-alto) (NCEP-ATP III, 2002; Marrugat, 2003; Wilson PW, 1998).

Equivalentes de riesgo coronario: Arteriopatía periférica medida con el índice tobillo-brazo (ITB) con un doppler Multi, Dopplex-II(R); Huntleigh, Diagnostics. Ltd, Cardiff, UK. Se consideró patológico un ITB menor a 0,9.

Tratamientos previos del paciente relacionados con el riesgo cardiovascular: El tratamiento previo con antiagregantes, con estatinas o con fibratos se recogió para el estudio

### 3C-VARIABLES RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR VIH

- Tiempo de infección: Definido como los años de infección por VIH, desde el diagnóstico de infección hasta el momento de realización de la ecografía. También se clasificó la variable agrupada por la mediana:  $\leq 6,6$  años o  $>6,7$  años de infección por VIH.
- Estadio clínico CDC (*Clasificación del Center for diseases classification*) definido como A, B o C según la clasificación.
- Nadir de Linfocitos CD4<sup>+</sup>: el número más bajo de linfocitos CD4<sup>+</sup> del paciente en toda la historia de su enfermedad.
- Linfocitos CD4<sup>+</sup>: Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> se cuantificaron mediante citometría de flujo en un FASCalibur (Becton Dickinson Biosciences, San José, California, EEUU) utilizando los siguientes anticuerpos monoclonales marcados con fluorocromos:

AntiCD4-APC, antiCD45-PerCP, antiCD8-PE y antiCD3-FITC suministrados por la misma compañía. Valores de referencia: Porcentaje de linfocitos T CD<sub>4</sub><sup>+</sup>: 28%- 55%; Linfocitos T CD4<sup>+</sup> /mm<sup>3</sup>: 300/mm<sup>3</sup>-1400/mm<sup>3</sup>.

- Carga viral: La carga viral plasmática de VIH es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos *in vitro* para la cuantificación de ARN del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) en plasma humano con el instrumento COBAS® TaqMan para el procesamiento automatizado de la muestra y el autoanalizador COBAS® Taqman® (Roche Diagnostics, West Sussex, Reino Unido) para los procesos también automatizados de amplificación y detección. El límite de detección es 40 copias/mL. La precisión total es de 24%. Unidades: ARN/mL.
- Lipodistrofia: fue determinada mediante un cuestionario estandarizado específico para lipodistrofia basado en la exploración física, que recoge la presencia de lipoatrofia y la acumulación difusa de grasa en la cara, cuello, columna cervico-dorsal, brazos, pecho, abdomen, glúteos y piernas. Este cuestionario fue cumplimentado de forma independiente por el propio paciente y dos investigadores. Aquellos pacientes con al menos un hallazgo moderado o severo compatible con lipodistrofia (excepto la presencia de obesidad abdominal aislada), aparente tanto para el paciente como para uno de los dos investigadores que lo evaluaban fue considerado como caso de lipodistrofia (Carr A, 2003).

### 3D-Variables asociadas al TAR

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, según su historia de TAR, grupo *naïve* para TAR o grupo en TAR; éste último se dividía en grupo IP: TAR actual con un IP postenciado, o grupo NN, TAR actual basado en ITIAN e ITINAN y que nunca antes hayan recibido tratamiento con IP.

Se registró su medicación actual, empleo pasado de otros tratamientos antirretrovirales y tiempo de exposición a los mismos.

La exposición a TAR se midió en meses totales de exposición a TAR. También se clasificó el tiempo de exposición al TAR en tertiles: primer tercil  $\leq 24$  meses, segundo tercil 25-70 meses y tercer tercil  $\geq 71$  meses de exposición a TAR. La exposición a TAR actual se midió como los meses totales del último TAR estable. Se consideraba un mínimo de 6 meses con TAR estable para su inclusión en el estudio. La exposición en meses a IP se midió como meses totales de exposición a IP. La exposición a ITINAN se midió como meses totales de exposición a ITINAN. La exposición a ITIAN se midió como sumatorio de exposición a ITIAN, es decir la suma de los meses de exposición a cada ITIAN por separado.

### **Recogida de variables**

De cada paciente seleccionado se realizaba una evaluación de la historia clínica analizando los años de evolución de la infección por VIH, estadio CDC, TAR actual, tiempo en TAR actual, tiempo total en TAR, tiempo total con IP, tiempo total con ITINAN y sumatorio de tiempo con ITIAN. Se clasificaba al paciente en uno de los dos grupos del estudio: naive, o TAR, y éstos en grupo IP o grupo NN.

En la primera visita del estudio se realizaba la firma del consentimiento informado. Se realizó una historia clínica detallada incluyendo los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus e hipertensión arterial, edad, consumo de tabaco, consumo de alcohol, consumo cannabinoides, y actividad física. Se documentó la práctica de riesgo, nadir de linfocitos T CD4+ (células/mm<sup>3</sup> y porcentaje), años de evolución de la infección por VIH, estadio clínico CDC, medicación actual.

Se realizó una exploración física que incluyó la toma de presión arterial (media de dos determinaciones), determinación índice de masa corporal (IMC), índice cintura-cadera. La presencia de lipodistrofia se evaluaba por el médico que realizaba la consulta y después el paciente rellenaba el cuestionario. Después el paciente era evaluado por el endocrino que evaluaba de nuevo la lipodistrofia, realizaba las medidas antropométricas y evaluaba el ITB.

La ecografía se realizaba en el laboratorio de Neurosonología del Servicio de Neurología del hospital. Se realizaba de forma ciega a la historia clínica del paciente y grupo de tratamiento. Se procuró que la ecografía se realizara en menos de una semana de la extracción analítica.

Los pacientes eran citados en otra visita para la extracción analítica. A los pacientes se les realizaba la extracción para suero y plasma de EDTA a las 8:00 horas, se centrifugaron las muestras de suero y plasma y se congelaron a -20°C hasta su determinación.

Se determinó la glucemia basal en ayunas, HbA1c, perfil lipídico basal (colesterol total (CT), colesterol LDL (LDLc), colesterol HDL (HDLc), triglicéridos (TG)), PCR ultrasensible y testosterona, SHBG, albumina, insulina basal. También se determinan por técnicas enzimáticas calorimétricas las enzimas ALT, AST, GGT, LDH y Fosfatasa alcalina y la bilirrubina total, directa. Se determinó la carga viral plasmática, linfocitos CD4. Tras la extracción analítica se realizaba el test de sobrecarga iv de glucosa en el laboratorio de hormonas.

## **Análisis estadístico**

### Análisis descriptivo

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar (DE) y, las variables que no siguen una distribución normal se expresan con mediana y rango intercuartílico (RIC). En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

Comparación de GIM máximo y medio entre lado izquierdo y lado derecho en ACC, bifurcación y ACI.

Se evaluó la diferencia de medias entre los valores obtenidos en cada lado se compararon las medidas del GIM en el lado derecho e izquierdo en aquellos pacientes que presentaban valores en ambos mediante el test t de Student para muestras relacionadas.

#### Comparación entre pacientes *naïve* y pacientes expuestos al TAR

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas y los dos grupos de estudio mediante el test de Ji-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Para las variables cuantitativas que se distribuyen de manera normal se utilizó la prueba t de Student para grupos independientes. Para las variables que no se distribuyen de manera normal se utilizó el test no paramétrico U- de Mann Whitney.

#### Comparación del grupo no nucleósido (NN) vs grupo de inhibidores de la proteasa (IP) vs grupo *naïve*

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas y los dos grupos de estudio mediante el test de Ji-cuadrado. Para las variables cuantitativas que se ajustan a una distribución normal se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) de un factor. Si existían diferencias estadísticamente significativas entre tres grupos de estudio se realizaron las comparaciones dos a dos. En el caso de variables cuantitativas que no se ajustan a una distribución normal se realizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. En el caso de encontrar diferencias significativas entre los tres grupos globalmente se realizaron comparaciones dos a dos mediante el test no paramétrico U-de Mann Whitney. No se empleó ningún método de corrección por comparaciones múltiples.

#### Variables relacionadas con el grosor de íntima-media (GIM) carotídeo

Se realizó un análisis univariado para observar las variables que se relacionaban de manera estadísticamente significativa con el GIM carotídeo. Para las variables independientes categóricas dicotómicas se empleó la prueba T de student de dos muestras independientes, para las variables de más de dos categorías se utilizó el ANOVA. Se estudió la relación lineal entre el GIM y las variables continuas mediante el coeficiente de correlación paramétrico de Pearson si ambas variables se ajustan a una distribución normal o el test no paramétrico Rho de Spearman si alguna no se ajusta a dicha distribución.

Para contestar al objetivo del efecto del tratamiento antirretroviral en el GIM carotídeo, como presencia de arteriosclerosis carotídea subclínica medida por ecografía (marcador subrogado de riesgo cardiovascular), en pacientes con VIH se construyó un modelo explicativo de regresión lineal múltiple. La variable dependiente es el valor de GIM carotídeo y como variable independiente fundamental el grupo de tratamiento (grupo *naïve* vs grupo expuesto a TAR), así como el tiempo en TAR dividido en tertiles. Como variables independientes de confusión se tuvieron en cuenta todos aquellos factores (factores de riesgo cardiovascular y metabólicos, y variables relacionadas con la infección por VIH) que no se distribuyeran de manera homogénea ( $p < 0,05$ ) y/o fueran clínicamente relevantes entre los dos grupos de estudio (grupo *naïve* vs grupo expuesto a TAR). Debido al pequeño tamaño muestral y al nº de factores de confusión que no se distribuyeron de manera homogénea entre los dos grupos de estudio, no se pudo ajustar el efecto del tratamiento sobre el GIM en un único modelo de regresión múltiple por problemas de sobreajuste. Para la selección de variables a incluir en el modelo final se realizaron modelos de regresión lineal ajustando el efecto del TAR sobre el GIM carotídeo de manera individual con cada uno de los factores de confusión seleccionados. Fueron candidatos a entrar en el modelo de regresión lineal múltiple aquellos factores de confusión que produjeran un cambio en el coeficiente  $\beta$  del modelo de la variable independiente principal (grupo de tratamiento) superior al 10% con respecto al coeficiente del modelo sin ajustar. Tras realizar este procedimiento con cada uno de los factores de confusión candidatos se seleccionaron los factores a incluir en el modelo final. Se partió del modelo completo (incluye la variable de grupo de estudio y los factores de confusión seleccionados) y se mantuvieron aquellos factores de confusión que tras su eliminación del modelo produjeron un cambio en el coeficiente  $\beta$  de la variable de independiente principal (grupo de estudio)  $> 10\%$ . Se presentan los coeficientes  $\beta$  junto a sus intervalos de confianza al 95%. Para la interpretación de los coeficientes del modelo, en caso de variables cualitativas (dicotómicas o politómicas) el coeficiente  $\beta$  permite computar el cambio medio obtenido en los valores de GIM frente a la categoría de referencia. Para variables independientes cuantitativas se interpreta como el cambio obtenido en la variable dependiente (GIM) al aumentar la variable independiente en una unidad.

#### Variables relacionadas con la presencia de placa

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas y la presencia de placa mediante el test de Ji-cuadrado. Para las variables cuantitativas que se distribuyen de manera normal se utilizó la prueba t de Student para grupos independientes. Para las variables que no se distribuyen de manera normal se utilizó el test no paramétrico U- de Mann Whitney.

Para contestar al objetivo del efecto del tratamiento antirretroviral sobre la presencia de placa, como presencia de arteriosclerosis carotídea subclínica medida por ecografía (marcador subrogado de riesgo cardiovascular) en pacientes con VIH se construyó un modelo explicativo de regresión logística múltiple. La variable dependiente dicotómica es la presencia de placa carotídea y como variable independiente fundamental el grupo de tratamiento (grupo naive vs grupo expuesto a TAR), así como el tiempo de TAR dividido en tertiles. Para la selección de factores de confusión se utilizó la misma estrategia que la explicada previamente en el modelo de regresión lineal. Se presentan los *odds ratio* ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%. Los parámetros del modelo con signo positivo indican un aumento de la relación, es decir, una mayor frecuencia de evento para un valor alto de la variable x. Un parámetro  $\beta$  con signo negativo indica una menor frecuencia de evento para un valor alto en la variable x. La contribución de una variable x se valora con el exponente  $e^{\beta}$ , que es el factor por el cual se multiplica el riesgo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como la *odds ratio* de los sujetos. En variables dicotómicas significa pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x. En variables cuantitativas se interpreta como el incremento lineal de la probabilidad cuando se incrementa la variable x en una unidad.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error a menor a 0,05. El paquete estadístico para el análisis fue SPSS v15.0.





5

## RESULTADOS



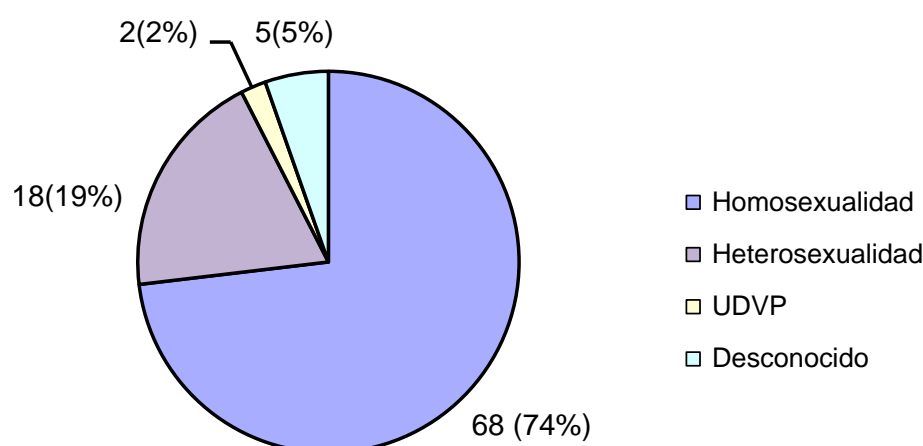
Un total de 109 varones fueron inicialmente reclutados durante el periodo de estudio entre septiembre de 2007 y septiembre de 2008. Dieciséis pacientes fueron excluidos al no dar su consentimiento para participar en el estudio, por lo que finalmente se incluyeron 93 pacientes. Se analizaron las características de la población excluida sin observarse diferencias con la población incluida en cuanto a edad, prácticas de riesgo y variables metabólicas.

### 5.1. CARACTERÍSTICAS GLOBALES DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron 93 pacientes varones en el estudio. En la Tabla 13 A-C se exponen las características clínicas de la cohorte completa. La edad media de la población era de  $42,25 \pm 8,18$  años, con una mediana de evolución de la infección por VIH de 6,6 años. La mediana del nadir de linfocitos CD4+ era de  $206[125-290,5]$  células/mm<sup>3</sup>, y la del número de linfocitos CD4+ actuales era de  $468[364,25-678,75]$  células/mm<sup>3</sup>. La mediana de carga viral actual era de 39 [39-91] ARN/mL, presentando 67 pacientes (73,6%) carga viral indetectable. La mediana del tiempo de exposición al TAR fue de 59 [33-104,5] meses. La mediana del tiempo con el TAR actual fue de 22[12,5-37,5] meses. La mediana del tiempo total con ITINAN era de 27,5[14,25-58] meses y con IP 59,5[19-80,5] meses. La mediana del tiempo acumulado con ITIAN (sumatorio de cada ITIAN por separado) era de 126 [61-207,5] meses.

El grupo *naïve* al tratamiento antirretroviral estaba compuesto por 16 pacientes y el grupo en TAR estaba compuesto por 77 pacientes, de ellos 37 pertenecían al grupo NN y 40 al grupo IP. En cuanto al estadio CDC, 56 pacientes (60,2%) se encontraban en estadio A, 20 pacientes (21,5%) en estadio B y 17 (18,3%) en estadio C. La práctica de riesgo de infección por VIH más frecuente en la población de estudio era la homosexualidad en un 74% de los pacientes (Figura 5).

**Figura 5. Distribución de pacientes según prácticas de riesgo de adquirir la infección por VIH**



Valores expresados como frecuencia (porcentaje). Abreviaturas: UDVP, usuario de drogas vía parenteral.

Fuente: elaboración propia.

Cincuenta y siete pacientes (61,3%) eran fumadores activos y 12 pacientes (12,9%) exfumadores. Se refirió consumo de marihuana en 19 pacientes (20,4%).

Se diagnosticaron de hipertensión arterial 17 pacientes (18,3%), aunque sólo 7 (7,7% de la población total y el 41,2% de los pacientes hipertensos) pacientes referían este antecedente a su inclusión en el estudio. La frecuencia de hipercolesterolemia (colesterol total mayor a 200 mg/mL) fue de 34%, hipertrigliceridemia (triglicéridos > 150 mg/mL) 48,9%, hiperglucemia basal en ayunas del 32,6%, síndrome metabólico 23,7%, e hipogonadismo 13,5%. En cuanto a los tratamientos previos de los pacientes: 4 estaban en tratamiento hipotensor, 7 estaban en tratamiento con estatinas, 2 en tratamiento con fibratos y un paciente estaba antiagregado por cardiopatía isquémica. Un 21% de los pacientes presentaba un riesgo del 10% o más según la escala Framingham clásica, teniendo en cuenta el colesterol total; teniendo en cuenta el LDL colesterol, presentaban ese riesgo el 17% de los pacientes.

En la Tabla 14 se presentan los valores de GIM máximo y medio de la población a estudio en ACC, bifurcación y ACI del lado derecho, del lado izquierdo y el valor medio bilateral de ambos lados, derecho e izquierdo. Para valorar si existían diferencias significativas entre

los valores obtenidos en cada lado se compararon las medidas del GIM carotídeo en el lado derecho e izquierdo en aquellos pacientes que presentaban valores en ambos lados, es decir valores apareados (en 93 pacientes en ACC, 47 pacientes en bifurcación y 13 pacientes en ACI, Tabla 15) sin observarse diferencias significativas entre ellos. Por ello, el valor bilateral medio de GIM máximo y el valor bilateral medio de GIM medio fueron los utilizados para el análisis. En los casos en los que sólo se obtuvo valor en un lado (ACI y BIF) éste se consideró el valor medio.

En la Tabla 14 se describe también la valoración técnica de los segmentos explorados en las arterias carótidas. Todos los pacientes (n=93) presentaban segmentos en ACC valorables para medición de GIM. Tanto en bifurcación como en ACI el número de pacientes en los que se podía valorar el GIM en los segmentos disminuía, por no ser visualizable, por existir una placa o porque el segmento visualizado sólo era medible manualmente. En bifurcación, el GIM fue valorable en 69 pacientes en el lado derecho y en 53 en el lado izquierdo, disponiendo de valores de GIM en bifurcación en 82 pacientes (pacientes que tenían medición valorable en ambos lados o sólo en un lado). En ACI los segmentos fueron valorables en 28 pacientes en el lado derecho y 27 en el lado izquierdo, disponiendo de valores de GIM en ACI en 44 pacientes (pacientes que tenían medición valorable en ambos lados o sólo en un lado).

En la Tabla 16 se presentan los resultados de la presencia de placa arteriosclerótica en arterias carótidas y sus características en la población a estudio. Se encontró al menos una placa en 25 pacientes (26,9%). La mediana de placas carotídeas por paciente fue de 2[1-2] placas, con un número máximo de placas de 4 y un mínimo de 1 placa. La longitud mediana total de placa fue de 17,7[7,55-28,20] mm y la de la placa peor 11,6[7,55-17,55] mm. La mediana del grosor de placa total fue 2,9 [1,65-4,70] mm y el de la placa peor 2,2 mm. La mediana del área de placa total fue de 0,25[0,08-0,45] cm<sup>2</sup> y de la placa peor 0,17 [0,09-0,31] cm<sup>2</sup>. El Plaque Score fue 0 en 68 pacientes, 1 en 12 pacientes, 2 en 9 pacientes, 3 en un paciente y 4 en 3 pacientes. El tipo ecogénico de la placa peor fue tipo III en 15 pacientes (60%), tipo II en 9 pacientes (36%) y tipo I en 1 paciente (4%). Las placas estaban localizadas en bifurcación en 18 pacientes (72%), en ACI en 11 pacientes (44%) y en ACC en 4 pacientes (16%).

## 5.2. COMPARABILIDAD ENTRE PACIENTES *NAÏVE* Y PACIENTES EXPUESTOS AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR): CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS

### Pacientes en TAR vs pacientes *naïve*

Las características clínicas y analíticas entre los pacientes *naïve* y pacientes con TAR están reflejadas en la Tabla 17 A-B. Los pacientes en TAR eran de mayor edad que los *naïve* (media de 43,6 años el grupo en TAR y 35,7 el grupo *naïve*,  $p < 0,001$ ), tenían una duración mayor de la infección (mediana de 8,6 vs 1,3 años,  $p < 0,001$ ) y se encontraban en estadios CDC más avanzados. La mediana del nadir de CD4+ era menor en el grupo en TAR (195 vs 565 células/mm<sup>3</sup>,  $p < 0,001$ ), aunque no hubo diferencias en los niveles actuales de linfocitos CD4+. La carga viral era menor en el grupo en TAR (mediana 39 vs 21350 ARN/mL,  $p < 0,001$ ) y la carga viral fue indetectable en el grupo en TAR con mayor frecuencia (85,7% vs 7,1%,  $p < 0,001$ ).

Aunque no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, los pacientes *naïve* eran más frecuentemente fumadores activos que el grupo en TAR (81,3% vs 57,1%,  $p = 0,172$ ) y la mediana de años/paquete era mayor en el grupo en TAR (15 vs 8,75 años/paquete,  $p = 0,629$ ).

El valor de ICC fue significativamente mayor en el grupo TAR. Los valores de glucemia plasmática basal y las medidas de insulinresistencia HOMA basal y HOMA postCIGMA fueron mayores significativamente en el grupo en TAR. Los valores de colesterol total, colesterol no HDL y triglicéridos fueron mayores significativamente en el grupo en TAR, mientras que no se observaron diferencias significativas en los valores de LDL colesterol, aunque sí mayores valores de LDL col en los pacientes con TAR. Los niveles de vitamina D fueron significativamente menores en el grupo de pacientes en TAR (17,4 vs 25,5 ng/mL,  $p = 0,006$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a arteriopatía periférica, lipodistrofia, hipogonadismo y síndrome metabólico, aunque el grupo de pacientes en TAR presentó los dos únicos casos de arteriopatía periférica del

grupo y los 12 casos de hipogonadismo y una mayor frecuencia de lipodistrofia (un 35% en el grupo en TAR y un 12% en el grupo *naïve*) y síndrome metabólico (27% en el grupo en TAR y 6% en el *naïve*). Un 25% de los pacientes en TAR presentaron un riesgo  $\geq 10\%$  en la escala de Framingham clásica.

### **Grupo no nucleósido (NN) vs Grupo de inhibidores de la proteasa (IP) vs Grupo *naïve***

En la Tabla 18 A-C se recogen las características clínicas de los tres grupos: *naïve*, NN e IP.

Las variables de riesgo cardiovascular y metabólicas se encuentran reflejadas en la tabla 18A. Los pacientes del grupo NN e IP eran significativamente mayores que el grupo *naïve*.

Los niveles de vitamina D fueron significativamente menores en los grupos NN e IP respecto al grupo *naïve* (p 0,012). El 89% de los pacientes NN y el 82% de los pacientes en el grupo IP presentaron hipovitaminosis D (vitamina D menor a 30 ng/mL), siendo la diferencia con el grupo *naïve* estadísticamente significativa para el grupo NN (p 0,02) y con una alta tendencia a la significación para el grupo IP (0,077).

Los grupos NN e IP presentaban significativamente mayores cifras de colesterol total que el grupo *naïve*. El grupo IP presentó de forma significativa mayores cifras de colesterol no HDL respecto al grupo *naïve*. Las cifras de triglicéridos fueron significativamente mayores para el grupo NN y el grupo IP. Asimismo el grupo IP presentó significativamente mayores cifras de triglicéridos que el grupo NN.

El grupo NN presentó mayor glucemia plasmática basal y mayor frecuencia de hiperglucemia basal en ayunas que el grupo *naïve* y que el grupo IP. En cuanto al HOMA-R basal, tanto el grupo NN como el IP presentaron mayores valores que el grupo *naïve*. En cuanto el HOMA post-CIGMA, los dos grupos presentaron valores mayores tras la sobrecarga de glucosa respecto al grupo *naïve*, con tendencia a la significación para el grupo NN (p 0,080) y con significación estadística para el grupo IP (p 0,013). Los pacientes del grupo IP y NN



presentaron una frecuencia mayor de pacientes con un riesgo en la escala Framingham mayor o igual al 10 %, respectivamente 27% y 22% frente al 0% de los pacientes *naïve* (p 0,162).

Las variables relacionadas con la infección por VIH y el TAR se encuentran reflejadas en la tabla 18B y 18C. Los pacientes del grupo NN e IP presentaron respecto al grupo *naïve* mayor tiempo de evolución de la infección por VIH, un 40% y un 75% de los pacientes respectivamente presentaron una mediana de evolución de la infección de más de 6,7 años, respecto al grupo *naïve* con sólo un 6% de los pacientes con más de 6,7 años de mediana de tiempo de infección. El grupo IP presentó también de forma significativa mayor tiempo de evolución de la infección que el grupo NN.

Los grupos NN e IP presentaron respecto al grupo *naïve* menor nadir CD4+, menor carga viral y menor frecuencia de carga viral indetectable.

El 25 % de los pacientes del grupo NN y el 43% de los pacientes del grupo IP presentaron lipodistrofia frente a un 12,5% del grupo *naïve* (p 0,041; IP respecto al grupo *naïve* p 0,028, IP respecto al grupo NN p 0,091).

El grupo de IP presentaba significativamente mayor tiempo de exposición a TAR que el grupo NN, con una mediana de tiempo en TAR de 88 meses [44-125,2] frente a 45 meses [24,5-65] el grupo NN (p 0,001). El 77% de los pacientes del grupo IP habían estado en TAR más de 71 meses en tratamiento. El grupo IP presentó también mas tiempo acumulado de exposición a ITIAN (sumatorio del tiempo con cada ITIAN) que el grupo NN, mediana de 153,5 meses frente a 90 meses (p 0,003).

### 5.3. ANÁLISIS DEL GROSOR DE ÍNTIMA MEDIA (GIM) CAROTÍDEO EN LA POBLACIÓN A ESTUDIO

#### **Análisis del grosor de íntima-media (GIM) en arteria carótida común (ACC) en la población a estudio**

##### GIM ACC: Variables de riesgo cardiovascular y metabólicas (Tabla 19 A)

Las variables de riesgo cardiovascular y metabólicas asociadas de forma significativa a GIM máximo en ACC fueron la edad, los años/paquete, el IMC, el ICC, la hiperglucemia basal en ayunas, HbA1c, el HOMA basal y post CIGMA y la escala de Framingham tanto la clásica teniendo en cuenta el colesterol total como teniendo en cuenta el LDL colesterol. La PCR ultrasensible se correlacionó en el límite de la significación ( $p 0,054$ ).

Las variables de riesgo cardiovascular y metabólicas asociadas de forma significativa con GIM medio fueron la edad, los años/paquete, el IMC, el ICC, la PCR us, la glucemia plasmática basal, HbA1c, la hiperglucemia basal en ayunas, el HOMA basal y post CIGMA y la escala de Framingham tanto la clásica como teniendo en cuenta el LDL colesterol. Los pacientes con síndrome metabólico presentaron mayor GIM medio.

La insuficiencia de vitamina D asoció mayor GIM máximo en ACC, alcanzando la significación estadística en su asociación a GIM medio en ACC.

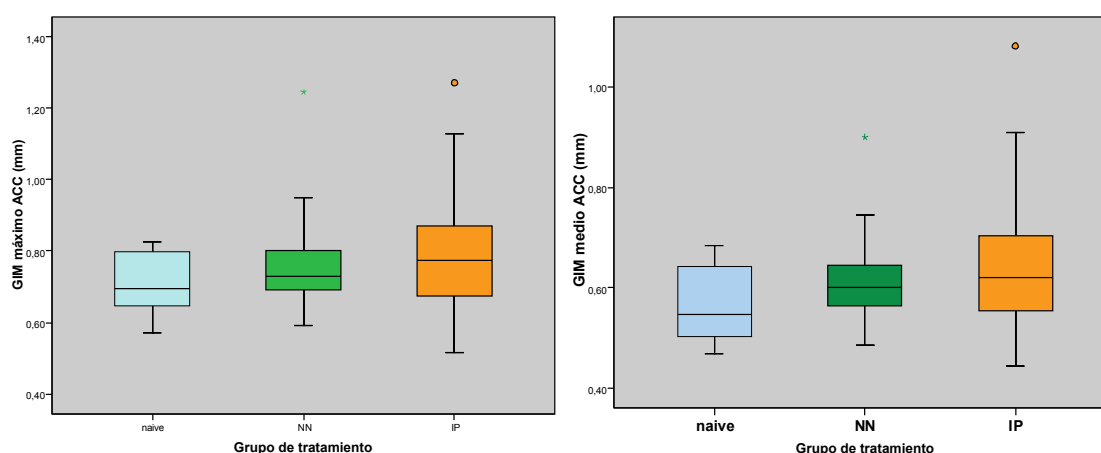
##### GIM ACC: Variables relacionadas con la infección por VIH (Tabla 19 B)

Los años de evolución de la infección por VIH se asociaron de forma significativa a mayor GIM máximo y medio en ACC. La carga viral se relacionó de forma inversamente proporcional a GIM medio en ACC, con tendencia a la significación para GIM máximo. Tener una carga viral indetectable asoció mayor GIM máximo y de forma significativa mayor GIM medio. La presencia de lipodistrofia asoció de forma significativa valores mayores de GIM máximo y medio en ACC.

#### GIM ACC: Variables en relación al tratamiento antirretroviral (TAR) (Tabla 19 C)

En cuanto al grupo de tratamiento, la media del GIM máximo en ACC en el grupo *naïve* fue de  $0,712 \pm 0,087$  mm, en el grupo NN  $0,758 \pm 0,114$  mm, y en el grupo IP  $0,792 \pm 0,164$  mm ( $p$  0,127, NN-*naïve* 0,328; IP-NN 0,624; IP-*naïve* 0,064). La media del GIM medio en ACC en el grupo *naïve* fue  $0,565 \pm 0,072$  mm, en el grupo NN  $0,612 \pm 0,077$  mm, y en el grupo IP  $0,645 \pm 0,132$  mm ( $p$  0,032; NN-*naïve* 0,117; IP-NN 0,434; IP-*naïve* 0,015). Los valores del GIM tanto máximo como medio en función de cada grupo de tratamiento se representan en la figura 6.

**Figura 6. Distribución de los valores de Grosor de íntima media (GIM) máximo y de Grosor de íntima media medio en arteria carótida común (ACC) respecto al grupo de tratamiento antirretroviral: grupo *naïve*, grupo NN, grupo IP**

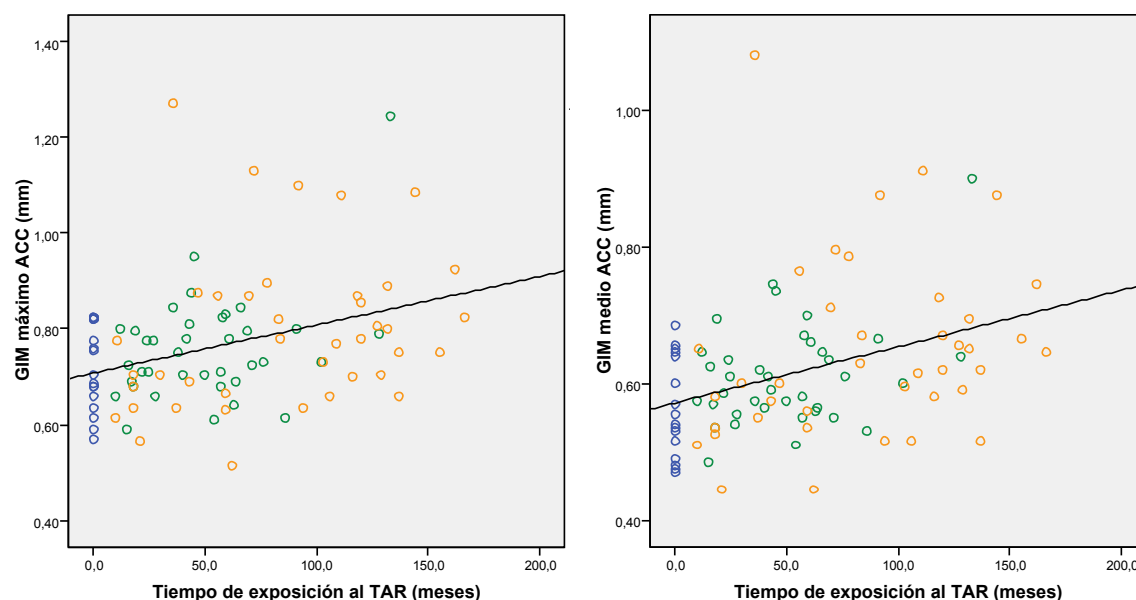


GIM máximo ACC, grosor de íntima-media máximo en arteria carótida común en cm; GIM medio ACC, grosor de íntima-media medio en arteria carótida común en cm. Grupos de tratamiento: grupo *naïve*, pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral (TAR); grupo NN, TAR actual basado en 2-3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) más un Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) y que nunca antes hayan recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP); IP, TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un IP potenciado.

Fuente: elaboración propia.

El tiempo total en TAR de los pacientes del estudio se correlacionó de forma significativa con los valores de GIM en ACC, tanto GIM máximo como GIM medio. En la Figura 7 se representa esta relación lineal positiva de los valores de GIM máximo.

**Figura 7. Relación de los valores del grosor de íntima-media carotídeo (GIM) máximo y medio con el tiempo en tratamiento antirretroviral (TAR) de los pacientes del estudio**

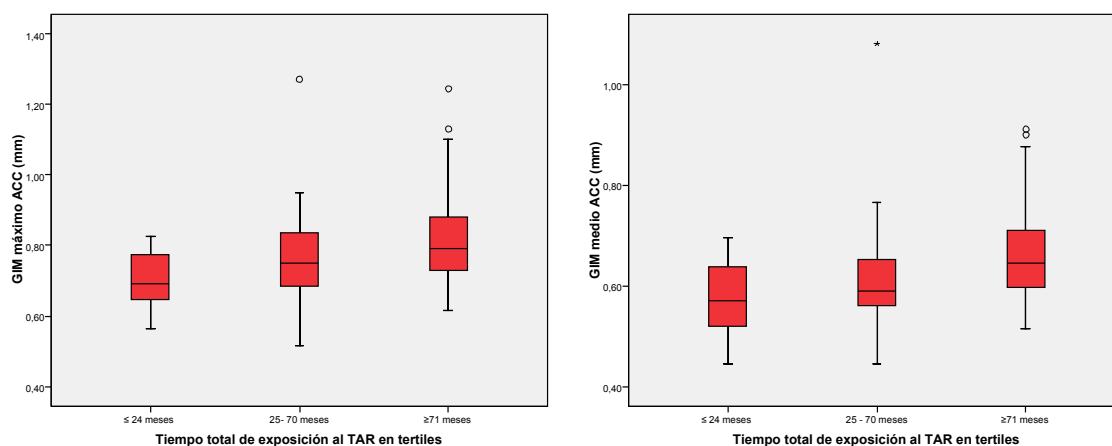


GIM máximo ACC, grosor de íntima-media máximo en arteria carótida común en cm; GIM medio ACC, grosor de íntima-media medio en arteria carótida común en cm. Grupos de tratamiento: grupo naïve, pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral (TAR); grupo NN, TAR actual basado en 2-3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) más un Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) y que nunca antes hayan recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP); IP, TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un IP potenciado.

Fuente: elaboración propia.

En la figura 8 se representa la relación del grosor de íntima-media (GIM) en arteria carótida común (ACC) con el tiempo en tratamiento antirretroviral distribuido en tertiles: primer tercil  $\leq 24$  meses, de 25 a 70 meses,  $>71$  meses). Las medias de GIM carotídeo en ACC fueron: primer tercil GIM máximo  $0,703 \pm 0,080$  mm y GIM medio  $0,569 \pm 0,069$  mm, segundo tercil GIM máximo  $0,764 \pm 0,136$  mm GIM medio  $0,620 \pm 0,112$  mm, tercer tercil GIM máximo  $0,827 \pm 0,155$  mm y GIM medio  $0,666 \pm 0,112$  mm ( $p < 0,001$ ).

**Figura 8. Valores de Grosor de íntima media máximo y medio en arteria carótida común según el tiempo en tratamiento antirretroviral (TAR), dividido en tertiles:  $\leq 24$  meses, de 25 a 70 meses,  $\geq 71$  meses**



Abreviaturas: GIM Grosor de íntima media, medido en mm; ACC Arteria carótida común; TAR tratamiento antirretroviral.

Fuente: elaboración propia.

El tiempo de TAR actual, el tiempo de ITINAN, el tiempo con IP, el sumatorio de tiempo con ITIAN se asociaron con mayor GIM máximo y medio en ACC.

En referencia a la correlación del GIM en ACC con el tipo de TAR (Tabla 20), en cuanto a los ITIAN, el haber estado expuesto alguna vez a didanosina, se asoció significativamente a mayor GIM máximo y medio; la exposición a estavudina (D4T) se asoció a mayor GIM máximo de forma significativa, y a mayor GIM medio con una tendencia a la significación. La exposición a ABC asociaba valores de GIM máximo y medio mayores pero sin significación estadística. La exposición a T20 se asoció significativamente a mayor GIM máximo en ACC. Entre los IP, el haber estado alguna vez expuesto a saquinavir asoció significativamente mayor GIM máximo y medio; la exposición a indinavir y tripanavir asoció mayor GIM máximo de forma significativa y mayor GIM medio con tendencia a la significación. Los pacientes en TAR actual con T20 y con tripanavir asociaron significativamente mayor GIM máximo. El tiempo acumulado de exposición a AZT, DDI, D4t, EFV, SQV, APV, FPV, IDV, TPV y RTV como potenciador se asoció de forma significativa a mayor GIM máximo y medio.

#### GIM ACC: Relación del grosor de íntima-media en arteria carótida común (ACC) con la presencia de placa y las características de las placas (Tabla 19 D)

La presencia de placa y el “plaque score” se asociaron de forma significativa a un mayor GIM máximo y medio en ACC. El número de placas por paciente se correlacionó de forma significativa con el GIM máximo y medio. Las características de las placas, longitud, grosor y área de placa total y de la placa peor se correlacionaron de forma significativa con ambas mediciones GIM máximo y medio en ACC.

#### Análisis multivariante explicativo de la relación del grosor de íntima-media en arteria carótida común (Tabla 21)

Para evaluar el efecto ajustado del TAR y el tiempo de exposición al mismo en pacientes con infección por VIH sobre un mayor valor de GIM carotídeo máximo y medio como representación de arteriosclerosis subclínica carotídea realizamos un modelo explicativo de regresión lineal múltiple, cuyos resultados están expuestos en la tabla 21 A y B. Tras evaluar las variables de riesgo cardiovascular y metabólicas y las variables dependientes de la infección por VIH desajustadas entre grupos o que fueran clínicamente relevantes, que tuvieran un mayor efecto en la relación del grupo de tratamiento con el GIM carotídeo. A partir del segundo tercil (25-70 m) de tiempo de exposición al TAR se produce un aumento del GIM carotídeo ( $p 0,076$ ). A partir de 71 meses de exposición a tratamiento antirretroviral, tercer tercil, se produce un aumento significativo del GIM carotídeo ( $p 0,010$ ).

### **Análisis del grosor de íntima media (GIM) en bifurcación carotídea (BIF) en la población a estudio**

#### GIM BIF: Variables de riesgo cardiovascular y metabólicas (Tabla 22A)

La variable de riesgo cardiovascular y metabólicas asociada de forma significativa a GIM máximo en BIF fue la edad. Los pacientes con mayor riesgo en la escala de Framingham clásica presentaron significativamente mayor GIM máximo en bifurcación. Las variables de riesgo

cardiovascular y metabólicas asociadas de forma significativa con GIM medio fueron la edad y el ICC. Se observó una tendencia a la significación en los parámetros de insulínresistencia (HOMA basal y post CIGMA) y en la presencia de hipogonadismo con GIM medio en BIF.

El sedentarismo asoció menor GIM medio en BIF de forma estadísticamente significativa aunque sin significación clínica.

#### GIM BIF: Las variables relacionadas con la infección por VIH (Tabla 22B)

Los años de evolución de la infección por VIH se asociaron de forma significativa a mayor GIM máximo y medio en BIF. La presencia de lipodistrofia se asoció valores mayores de GIM máximo y medio en BIF, alcanzando la significación para GIM medio en BIF.

#### GIM BIF: Variables en relación al tratamiento antirretroviral (TAR) (Tabla 22C)

En cuanto al grupo de tratamiento, el grupo NN y el grupo IP presentaron valores mayores de GIM máximo y medio en BIF, con una tendencia a la significación para el GIM medio (NN-*naïve*  $p$  0,146 e IP-*naïve*  $p$  0,175) aunque no hubo diferencias significativas entre grupos. El tiempo total en TAR se asoció de forma significativa con mayor GIM máximo y medio en BIF. El tiempo con ITINAN y el sumatorio de tiempo con ITIAN asoció significativamente mayor GIM medio en BIF (Tabla 22).

En referencia a la correlación del GIM en bifurcación con el tipo de TAR (Tabla 23), en cuanto a los ITIAN, el haber estado expuesto alguna vez a didanosina o tener didanosina como TAR actual, se asoció a mayor GIM máximo en bifurcación; los pacientes con AZT como TAR actual presentaron significativamente mayor GIM medio en bifurcación; en cuanto a los IP, el haber estado en tratamiento con Saquinavir asoció de forma significativa mayor GIM máximo y medio en bifurcación. El haber estado en tratamiento con amprenavir se asoció de forma significativa mayor GIM medio en BIF y una tendencia a la significación para GIM máximo en BIF. El haber estado en tratamiento con fosamprenavir presentó una tendencia a la significación para GIM medio en BIF.

Los meses de exposición a didanosina, saquinavir y amprenavir se asociaron a mayor GIM máximo en bifurcación; los meses de exposición a AZT, didanosina, EFV, saquinavir, amprenavir y fosamprenavir se asociaron a mayor GIM medio en bifurcación.

GIM BIF: Relación del grosor de íntima-media en bifurcación carotídea (BIF) con la presencia de placa (Tabla 22D)

La presencia de placa y el plaque score se asociaron de forma significativa a un mayor GIM máximo y medio en BIF. El grosor de la placa peor se asoció a mayor GIM medio en BIF (Tabla 22D).

### **Análisis del grosor de íntima-media (GIM) en arteria carótida interna (ACI) en la población a estudio**

GIM ACI: Variables de riesgo cardiovascular y metabólicas (Tabla 24A)

Los fumadores presentaron de forma significativa menor GIM máximo y medio en ACI, que los no fumadores. El nivel de HDL se asoció de forma directamente proporcional significativamente con GIM medio en ACI. Los niveles de folato se asociaron de forma directamente proporcional significativamente a GIM máximo y medio en ACI.

GIM ACI: Las variables relacionadas con la infección por VIH (Tabla 24B)

El estadio CDC se asociaba de forma significativa a mayor GIM máximo en ACI.

GIM ACI: Variables en relación al tratamiento antirretroviral (TAR) (Tabla 24C)

En cuanto al grupo de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas entre grupos para GIM máximo y medio en ACI. El tiempo total en TAR, tiempo con ITINAN, el sumatorio de tiempo con ITIAN, o el tiempo con IP no asociaron significativamente mayor GIM en ACI.



En referencia a la correlación del GIM en ACI con el tipo de TAR (Tabla 28), los pacientes con TDF alguna vez en su TAR presentaron menor GIM máximo en ACI de forma significativa. Se observó una tendencia a la significación para el TAR actual con 3TC que asoció mayor GIM máximo en ACI.

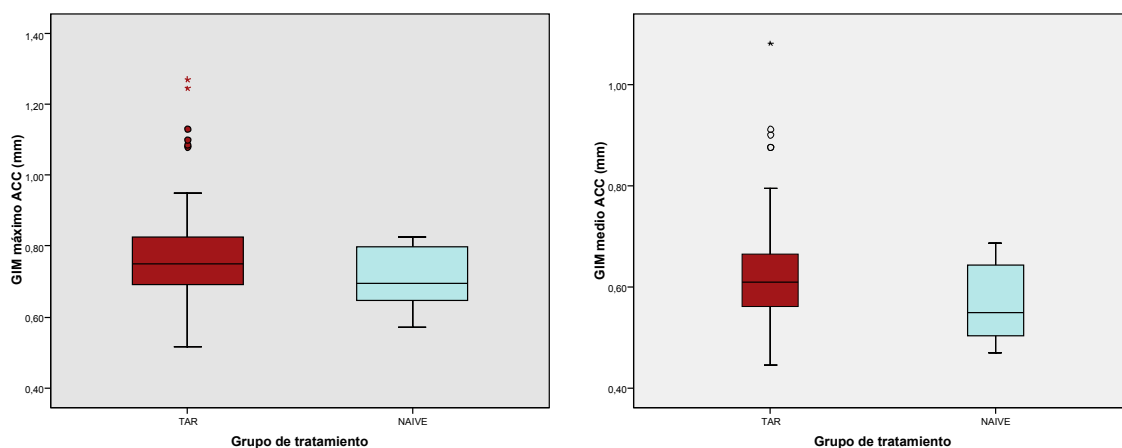
#### GIM ACI: Relación del grosor de íntima-media (GIM) en arteria carótida interna (ACI) con la presencia de placa carotídea

De los 44 pacientes con valores de GIM en ACI, 10 presentaron placa carotídea. El GIM máximo y medio en ACI fue mayor en los pacientes con presencia de placa carotídea, aunque sin significación estadística. No se encontró asociación entre GIM en ACI y las características de la placa carotídea (Tabla 24D).

### **5.4. ANÁLISIS DEL GROSOR DE ÍNTIMA-MEDIA (GIM) EN LOS TRES SEGMENTOS CAROTÍDEOS EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR):**

Los resultados de la medición del GIM en los diferentes segmentos para el grupo *naïve* y el grupo en TAR se muestran en la Tabla 29. En ACC el GIM máximo fue de  $0,776 \pm 0,142$  mm en el grupo TAR y de  $0,712 \pm 0,087$  mm en el grupo *naïve* ( $p$  0,091); y el GIM medio fue de  $0,629 \pm 0,109$  mm en el grupo TAR y de  $0,565 \pm 0,072$  mm en el grupo *naïve* ( $p$  0,026). La distribución de valores de GIM en el grupo TAR y el grupo *naïve* se representa en la Figura 9.

**Figura 9. Valores del grosor de íntima media carotídeo en arteria carótida común según el grupo de tratamiento de los pacientes: *naïve* vs tratamiento antirretroviral**



GIM máximo ACC: Grosor de íntima-media máximo medido en cm; GIM medio ACC: Grosor de íntima-media medio medido en cm; TAR tratamiento antirretroviral.

Fuente: elaboración propia.

En bifurcación el GIM máximo fue  $0,872 \pm 0,152$  mm en el grupo TAR y  $0,823 \pm 0,163$  mm en el grupo *naïve* ( $p$  0,271) y el GIM medio fue  $0,677 \pm 0,113$  mm en el grupo TAR y  $0,604 \pm 0,133$  mm en el grupo *naïve* ( $p$  0,032).

En ACI el GIM máximo fue  $0,718 \pm 0,138$  mm en el grupo TAR y  $0,723 \pm 0,234$  mm en el grupo *naïve* ( $p$  0,939) y el GIM medio fue  $0,569 \pm 0,106$  mm en el grupo TAR y  $0,538 \pm 0,165$  mm en el grupo *naïve* ( $p$  0,493).

Comparando los resultados de cada lado derecho e izquierdo por separado, tanto en ACC como en bifurcación cuando se comparaba GIM medio y máximo entre grupo TAR y *naïve* en el lado derecho no se observaron diferencias, mientras que en el lado izquierdo la comparación de GIM medio y máximo entre TAR y *naïve* mostró valores significativamente más elevados en el grupo en TAR. En ACI no se encontraron diferencias entre ambos grupos analizando cada lado por separado.

Los valores de GIM de Arteria carótida medidos en arteria carótida común, bifurcación y arteria carótida interna divididos por los tres grupos de tratamiento: *naïve*, NN e IP se presentan en la tabla 27. El grupo en TAR con IP presentó de forma significativa mayores valores de GIM máximo y medio en ACC izquierda y de GIM medio en ACC.

Para la medida de GIM en bifurcación tanto el grupo IP como el grupo NN presentaron significativamente valores mayores de GIM medio en bifurcación respecto al grupo *naïve*.

No se observaron diferencias entre grupos de tratamiento en el GIM medido en arteria carótida interna.

## 5.5. ANÁLISIS DE LA PRESENCIA DE PLACA CAROTÍDEA EN LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Placa carotídea: Variables de riesgo cardiovascular y metabólicas y presencia de placa (Tabla 28A)

Los pacientes con presencia de placa carotídea tenían una edad media mayor, eran más fumadores, más sedentarios y valores más altos del índice cintura cadera (ICC) de forma significativa que los pacientes que no presentaron placa carotídea. La mediana de triglicéridos fue significativamente mayor en los pacientes con presencia de placa carotídea. El 40% de los pacientes con placa carotídea presentaban criterios de síndrome metabólico, frente a un 18% de los pacientes que no presentaban placa ( $p\ 0,025$ ).

Respecto al perfil glucémico, los pacientes con placa carotídea presentaron, sin alcanzar la significación estadística, mayores valores de glucemia plasmática basal, mayor frecuencia de hiperglucemia basal en ayunas (un 44% frente a un 28%) que los pacientes sin placa. La medida indirecta de insulinresistencia HOMA post CIGMA fue significativamente mayor en los pacientes que presentaban placa ( $p\ 0,030$ ). Los pacientes que presentaban placa carotídea presentaban de forma significativa un riesgo cardiovascular mayor en la escala de Framingham comparado con los pacientes sin presencia de placa carotídea.

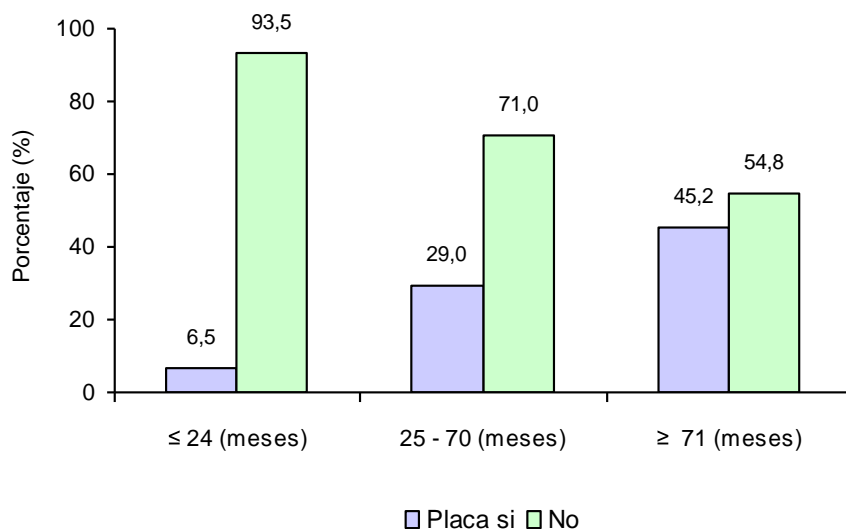
Placa carotídea: Variables relacionadas con la infección por VIH y presencia de placa (Tabla 28B)

Los pacientes con placa carotídea presentaron de forma significativa mayor tiempo de evolución de la infección por VIH, mediana de 11,9 años frente a los pacientes sin presencia de placa carotídea, mediana de 5,5 años (p 0,002). La frecuencia de lipodistrofia en los pacientes con placa fue de un 40% frente a un 27% en los pacientes sin placa (p 0,2).

Placa carotídea: Variables en relación al tratamiento antirretroviral y presencia de placa (Tabla 28C)

Los pacientes que presentaron placa carotídea tenían significativamente mayor tiempo total de exposición a TAR, con una mediana de tiempo en TAR de 78 meses, frente a una mediana de tiempo en TAR de 36 meses en los pacientes sin presencia de placa carotídea (p 0,001). A partir de los 25 meses de TAR el 29% de los pacientes presentaban placa, representando un riesgo de presentar placa de casi 6 veces (OR 2º tertil (25-70 m): 5,9 (IC 95% 1,1-30,2) p 0,001). A partir de 71 meses en TAR, la frecuencia de placa carotídea fue un 45% y el riesgo de presentarla casi 12 veces mayor (OR 3º tertil (>71 m): 11,9 (IC 95% 2,4-59) p 0,001). Estos hallazgos se representan en la figura 10.

**Figura 10. Presencia de placa en los pacientes del estudio respecto al tiempo en tratamiento antirretroviral dividido en tertiles:  $\leq 24$  meses, de 25 a 70 meses,  $\geq 71$  meses**



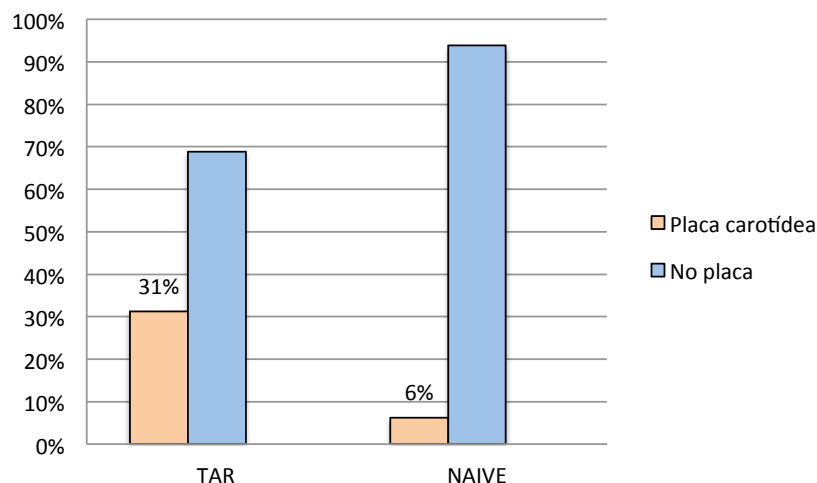
En el eje de ordenadas se representa el porcentaje de pacientes con placa carotídea, en el eje de abscisas el tiempo en tratamiento antirretroviral en tertiles. En cada columna se refleja el valor del porcentaje de pacientes con presencia de placa carotídea.

Fuente: elaboración propia.

Los pacientes con presencia de placa carotídea tenían de forma significativa mayor tiempo de exposición al TAR actual, mayor tiempo de exposición a ITINAN, mayor tiempo de exposición a IP y mayor tiempo de exposición a ITIAN que los pacientes sin placa carotídea.

La prevalencia de placa carotídea en los pacientes según el grupo de tratamiento: TAR vs *naïve* se representa en la figura 11, 31,2% presentaron placa carotídea en el grupo en TAR y 6,2 % de los pacientes en el grupo *naïve*. El 96% de los pacientes que presentaban placa carotídea pertenecían al grupo en TAR (*odds ratio* (OR) 6,8 (0,8-54,4),  $p$  0,06), mientras que sólo un paciente (4% de los pacientes con placa) pertenecía al grupo *naïve* (OR 1).

**Figura 11. Prevalencia de placa carotídea por grupo de tratamiento antirretroviral: TAR vs *naïve***



En el eje de ordenadas se representa el porcentaje de pacientes. En el eje de abscisas se representa el grupo de tratamiento: grupo TAR y grupo *naïve*.

Fuente: elaboración propia.

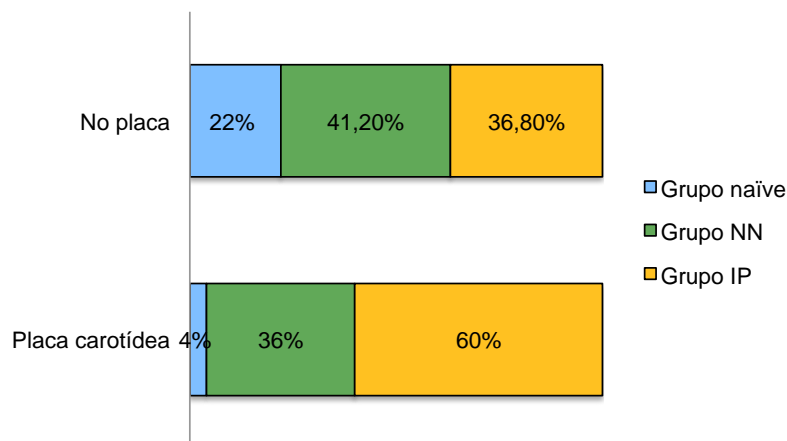
Los resultados de presencia de placa carotídea en cada grupo de tratamiento por separado, es decir grupo *naïve* vs grupo NN vs grupo IP se representan en la tabla 28C. El 24% de los pacientes del grupo NN presentaron placa carotídea; el grupo NN asociaba un riesgo de presentar placa carotídea 4,8 veces mayor que el grupo *naïve* (OR grupo NN 4,8 (IC95% 0,5-41,7)).

En el grupo IP el 35% de los pacientes presentaron placa carotídea; el grupo IP asoció un riesgo de presentar una placa carotídea 9 veces mayor que el grupo *naïve* (OR grupo IP 9 (IC95% 1,07-75,2) p 0,033).

De los 25 pacientes que presentaron al menos una placa carotídea, un 60% pertenecían al grupo IP, un 36% al grupo NN y un 4% al grupo *naïve* (Figura 12).

Los pacientes con presencia de placa carotídea presentaban mayores valores de GIM en arteria carótida común y bifurcación carotídea de forma significativa.

**Figura 12. Prevalencia de placa carotídea por grupo de tratamiento antirretroviral: *naïve*, grupo NN y grupo IP**



Grupos de tratamiento: grupo *naïve*, pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral (TAR); grupo NN, TAR actual basado en 2-3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) más un Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) y que nunca antes hayan recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP); IP, TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un IP potenciado.

Fuente: elaboración propia.

Analizando cada fármaco por separado (Tabla 29), haber estado alguna vez en tratamiento con didanosina y estavudina se correlacionó en el análisis univariante con presencia de placa. Los meses de exposición a tenofovir, AZT, didanosina, estavudina, atazanavir, saquinavir, indinavir, tripanavir y ritonavir como potenciador se asociaron a la presencia de placa.

En la tabla 30 se presentan las diferencias en cuanto a la presencia de placa y sus características entre ambos grupos de tratamiento: TAR y *naïve* y en la tabla 31 entre los grupos *naïve*, NN e IP, sin diferencias significativas entre las características de placa y los grupos de tratamiento. En cuanto al número de placas por paciente el grupo TAR presentó una mediana de 2 placas (máximo 4 y mínimo 1) y el grupo *naïve* 1 placa. El tipo ecogénico más frecuentemente observado fue el tipo III, aunque en el grupo TAR se observaron también placas tipo II y I. La placa encontrada en el paciente *naïve* se encontró en bifurcación y presentaba una longitud, grosor máximo y área de placa inferior a las del grupo TAR. Las placas del grupo TAR se observaron en bifurcación (70,8%) y en ACI (45,8%).

El grupo IP y el grupo NN presentaban valores mayores de área, longitud y grosor de placa que el paciente *naïve* al que se encontró una placa.

#### Análisis multivariante explicativo de presencia de placa carotídea y la relación con el TAR

Ante la hipótesis de que el grupo en TAR en pacientes con infección por VIH asociaría mayor presencia de placa carotídea respecto al grupo *naïve* realizamos un modelo explicativo de regresión logística múltiple, expuesto en la tabla 32. Tras evaluar las variables de riesgo cardiovascular y metabólicas y las variables dependientes de la infección por VIH desajustadas entre grupos o que fueran clínicamente relevantes, que tuvieran un mayor efecto en la relación del grupo de tratamiento con la presencia de placa, se observa que el tiempo de exposición al TAR aumenta la probabilidad de presentar una placa carotídea de forma independiente con un OR de 8,8 [IC95% 0,8-96,8] a partir del segundo tercil de tiempo de exposición al TAR (25-70m) y de 9,1 [IC95% 0,9-92,6] p 0,059.



**Tabla 13. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio (n=93)**

**13A. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas**

	n	N (%)	Media ± DE	Mediana [P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ]
Edad, años	93	-	42,25±8,18	-
Antecedentes familiares				
Enfermedad CV precoz	92	23(25)		
Diabetes mellitus	92	31(33,7)		
Dislipemia	93	36(38,7)		
HTA	53	25(47,2)		
Tabaco, años/paquete	69		-	21[10-34,5]
Tabaco	93			
si		57(61,3)		
no		24(25,8)		
exfumador		12(12,9)		
TAS	93		126,37±14,44	
TAD	93		76,56±10,53	
HTA				
referida por el paciente	91	7(7,7)		
si	93	17(18,3)		
no	93	76(81,7)		
CT, mg/dL	92		188,18±41,04	-
CT no HDL, mg/dL	89		138,51±39,35	
LDL, mg/dL	89		126,24±39,46	-
HDL, mg/dL	89		49,09±14,36	-
TG, mg/dL	92		-	146[97-198]
IMC, Kg/m2	93		24,76±3,34	-
ICC	91		0,95±0,069	-
Sedentarismo	83			
si		47(56,6)		
no		36(43,4)		
Consumo alcohol	93			
si		41(44)		
no		52(56)		
grado etilismo				
leve, <17 UBE		35(85,4)		
moderado, 17-28 UBE		5(12,2)		
grave, >28 UBE		1(2,4)		
Hipogonadismo	89			
si		12(13,5)		
no		77(86,5)		
Síndrome metabólico	93			
si		22(23,7)		
no		71(76,3)		
Vitamina D, ng/mL	88			17,85[13,07-27,55]
Glucemia plasmática basal, mg/dL	89		95,17±10	-
HbA1c, %	87		4,48±0,44	-
Hiper glucemia Basal en Ayunas	92			
si		30 (32,6)		
no		62(67,4)		
HOMA-R basal	89		-	1,79[1,31-2,54]
HOMA post CIGMA	89		-	10,76[4,95-19,49]
Insulinresistencia	89			
si		9(10,1)		
no		80(89,9)		
ITB Derecho	93		1,10±0,71	
ITB Izquierdo	93		1,09±0,10	
Arteriopatía periférica	93			
si		2(2,2)		
no		91 (97,8)		

	n	N (%)	Media ± DE	Mediana [P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ]
PCR us, mg/dL	86		-	0,27[0,14-0,50]
Escala Framingham (LDL)	85			
<5%		30(35,3%)		
5-9%		40(47,1%)		
≥10%		15(17,6%)		
Escala Framingham (col)	85			
<5%		31(36,5%)		
5-9%		36(42,4%)		
≥10%		18(21,2%)		

### 13B. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio: variables relacionadas con la infección por VIH

	n	N (%)	Media ± DE	Mediana [P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ]
Evolución-VIH, años	93		-	6,6[2,9-12,4]
Estadio CDC	93			
A		56(60,2)		
B		20(21,5)		
C		17(18,3)		
Nadir CD4+, cel/mm <sup>3</sup>	93		-	206[125-290,5]
CD4+ actual, cel/mm <sup>3</sup>	92		-	468[364,25-678,75]
Carga viral, ARN/mL	91		-	39[39-91]
Carga viral indetectable	91			
si		67(73,6)		
no		24(26,4)		
Lipodistrofia	91			
si		28(30,8)		
no		63(69,2)		

### 13C. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio: variables en relación al tratamiento antirretroviral

	n	N (%)	Media ± DE	Mediana [P <sub>25</sub> -P <sub>75</sub> ]
Grupo de Tratamiento	93			
Naïve		16(17,2)		
NN		37(39,8)		
IP		40(43)		
Tiempo exposición, meses				
TAR total	77			59[33-104,5]
TAR actual	77			22[12,5-37,5]
ITINAN	66			27,5[14,25-58]
ITIAN*	77			126[61-207,5]
IP	40			59,5[19-80,5]

Abreviaturas en orden alfabético: Cel, células; CDC Clasificación del Center for diseases classification; enfermedad CV precoz, enfermedad cardiovascular precoz; CT, colesterol total; CT no HDL, colesterol no HDL; HbA1c, hemoglobina glicosilada; HDL, colesterol HDL; HOMA-R basal, Homeostasis model assessment of insulin resistance, índice indirecto de resistencia insulínica; HOMA post CIGMA, test de tolerancia intravenosa a glucosa con HOMA, índice indirecto de resistencia insulínica con HOMA-R; HTA, hipertensión arterial; ICC, Índice cintura cadera; IMC, Índice de masa corporal; IP, inhibidores de la proteasa; ITB, Índice tobillo-brazo; ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido; ITINAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido; LDL, colesterol LDL; N, número de pacientes; PCR us, Proteína C reactiva ultrasensible; TAR, tratamiento antirretroviral; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; TG, triglicéridos; TSH, hormona estimulante de la tiroides; UBE, Unidad bebida estándar por semana.

Grupos de tratamiento: NN, terapia antirretroviral (TAR) actual basado en 2-3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) más un Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) y que nunca antes hayan recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP); IP, TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un IP potenciado. \*El tiempo de exposición a ITIAN es el sumatorio del tiempo con cada ITIAN.

Medidas expresadas como número de pacientes (porcentaje), media± desviación estándar, o mediana[Rango intercuartílico, P25-P75].

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 14. Medidas del grosor de íntima-media (GIM) en los tres segmentos explorados de arteria carótida (arteria carótida común (ACC), bifurcación carotídea y arteria carótida interna (ACI)) derecha, izquierda y medida bilateral en la población a estudio**

		Derecha	Izquierda	Bilateral
ACC	GIM máximo (mm)	0,763±0,163	0,766±0,139	0,765±0,136
	GIM medio (mm)	0,616±0,122	0,620±0,111	0,618±0,106
	Distancia (mm)			
	Lumen-lumen	-	-	8,08±0,60
	Adventicia-Adventicia	-	-	5,65±0,54
	Valoración técnica (n)			
	Valorable	93	93	-
BIFURCACION	GIM máximo (mm)	0,871±0,180	0,861±0,159	0,862±0,154
	GIM medio (mm)	0,673±0,140	0,682±0,131	0,664±0,120
	Valoración técnica (n)			
	Valorable	69	53	82
	No visualizable	16	26	-
	No valorable por placa	6	9	-
	Medida manual	2	5	-
ACI	GIM máximo (mm)	0,746±0,182	0,684±0,137	0,719±0,162
	GIM medio (mm)	0,595±0,141	0,544±0,112	0,562±0,121
	Valoración técnica (n)			
	Valorable	28	27	44
	No visualizable	60	62	-
	No valorable por placa	3	4	-
	Medida manual	2	0	-

GIM: Grosor de íntima-media medido en mm. ACC: arteria carótida común; BIFURCACION: bifurcación carotídea; ACI: arteria carótida interna. Medidas expresadas como frecuencia absoluta, media± desviación estándar.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 15. Comparabilidad de medidas de grosor de íntima media (GIM) en arteria carótida derecha e izquierda en valores apareados en los tres segmentos explorados (arteria carótida común (ACC), bifurcación carotídea y arteria carótida interna (ACI))**

		Derecha	Izquierda	p
ACC (n 93)	GIM máximo (mm)	0,763±0,163	0,766±0,139	0,839
	GIM medio (mm)	0,616±0,122	0,620±0,111	0,686
BIFURCACION (n 47)	GIM máximo (mm)	0,888±0,179	0,864±0,160	0,365
	GIM medio (mm)	0,690±0,143	0,675±0,111	0,485
ACI (n 13)	GIM máximo (mm)	0,737±0,201	0,692±0,137	0,208
	GIM medio (mm)	0,591±0,162	0,555±0,110	0,201

GIM: Grosor de íntima-media medido en mm. ACC: arteria carótida común; BIFURCACION: bifurcación carotídea; ACI: arteria carótida interna. Medidas expresadas como media± desviación estándar. Test estadísticos: T Student para igualdad de medias.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 16. Presencia de placa arteriosclerótica en arterias carótidas y sus características en la población estudiada**

Variables	N(%), mediana [rango intercuartílico]
<b>Presencia de placa (n)</b>	
si	25(26,9%)
no	68(73,1%)
<b>Número de placas por paciente</b>	2[1-2]
mínimo	1
máximo	4
<b>Longitud placa (mm)</b>	
placa peor	11,6[7,55-17,15]
total	17,7[7,55-28,20]
<b>Grosor placa (mm)</b>	
placa peor	2,2[1,55-2,37]
total	2,9[1,65-4,70]
<b>Área placa (cm2)</b>	
placa peor	0,17[0,09-0,31]
total	0,25[0,08-0,45]
<b>Plaque score</b>	
0	68(73,1%)
1	12(12,9%)
2	9(9,7%)
3	1(1,1%)
4	3(3,2%)
<b>Tipo ecogénico (placa peor)</b>	
Tipo I	1(4%)
Tipo II	9(36%)
Tipo III	15(60%)
<b>Localización de las placas</b>	
≥ 1 Placa en ACC	4(16%)
≥ 1 Placa en BIFURCACION	18(72%)
≥ 1 Placa en ACI	11(44%)

Abreviaturas: ACC: arteria carótida común; BIFURCACION: bifurcación carotídea; ACI: arteria carótida interna. Medidas expresadas como frecuencia (porcentaje), mediana[Rango intercuartílico].

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 17. Características clínicas de pacientes en tratamiento antirretroviral (TAR) y pacientes *naïve***

**17A. Características clínicas de pacientes en TAR vs pacientes *naïve*: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas**

	N	TAR (n=77)	<i>Naïve</i> (n=16)	p
Edad, años	93	43,60±7,84	35,75±6,63	<b>&lt;0,001</b>
AF Enfermedad CV precoz	92	21 (27,3%)	2 (13,3%)	0,341
Tabaco, años/paquete	93	15[0-30]	8,75[2,38-25]	0,629
Tabaco	93			0,171
si		44(57,1%)	13(81,3%)	
no		22(28,6%)	2(12,5%)	
exfumador		11(14,3%)	1(6,3%)	
HTA	93			0,976
si		34(44,2%)	7(43,8%)	
no		43(55,8%)	9(56,3%)	
CT, mg/dL	92	193,96±40,21	158,53±32,31	<b>0,002</b>
CT no HDL, mg/dL	89	143,16±39,22	113,57±30,52	<b>0,009</b>
LDL, mg/dL	89	129,33±40,45	109,64±29,53	0,087
HDL, mg/dL	89	50,03±14,59	44,07±12,34	0,155
TG, mg/dL	92	155[115-216]	87[72-136]	<b>0,001</b>
IMC, Kg/m2	93	24,82±3,48	24,47±2,64	0,708
ICC	91	0,96±0,07	0,92±0,07	<b>0,026</b>
Sedentarismo	83			0,897
si		40(56,3%)	7 (58,3%)	
no		31(43,7%)	5(41,7%)	
Consumo alcohol	93	34 (44,2%)	6 (37,5%)	0,625
UBE		7[3-14]	8,5[2-14]	0,924
Hipogonadismo	89			0,201
si		12(16%)	0	
no		63(84%)	14(100%)	
Síndrome metabólico	93			0,106
si		21(27,3%)	1(6,3%)	
no		56(72,7%)	15(93,8%)	
Vitamina D, ng/mL	88	17,4[12,4-25,3]	25,5[19,5-36,3]	<b>0,006</b>
<30 ng/mL	71	63(85,1%)	8 (57,1%)	<b>0,025</b>
≥ a 30 ng/mL	17	11(14,9%)	6(42,9%)	
Glucemia plasmática basal, mg/dL	89	96,29±9,96	89,14±8,12	<b>0,013</b>
HbA1c, %	87	4,47±0,46	4,51±0,28	0,796
Hiperglucemia Basal en Ayunas	92			
si		28(36,4%)	2(13,3%)	0,131
no		49(63,6%)	13(86,7%)	
HOMA-R basal	89	1,96[1,38-2,81]	1,19[1,04-1,63]	<b>0,002</b>
HOMA post CIGMA	89	11,69[5,34-21,12]	5,37[4,75-9,66]	<b>0,022</b>
Insulinresistencia	89			0,344
si		9(12%)	0	
no		66(88%)	14 (100%)	
Arteriopatía periférica	93			1
si		2 (2,6%)	0(0%)	
no		75(97,4%)	16 (100%)	
PCR us, mg/dL	86	0,27[0,13-0,52]	0,28[0,15-0,33]	0,781
Escala Framingham (LDL)	85	6,92±4,04	4,83±1,75	0,083
<5%		25(34,2%)	5(41,7%)	0,079
5-9%		33(45,2%)	7(58,3%)	
≥10%		15(20,5%)	0	
Escala Framingham (col)	85	6,67±3,96	4,08±1,83	<b>0,001</b>
<5%		25(34,2%)	6(50%)	<b>0,043</b>
5-9%		30(41,1%)	6(50%)	
≥10%		18(24,7%)	0	

### 17B. Características clínicas de pacientes en TAR vs pacientes *naïve*: variables relacionadas con la infección por VIH

	n	TAR (n=77)	Naïve (n=16)	p
Evolución-VIH, años	93	8,6[3,67-13,45]	1,3[0,67-4,35]	<0,001
Estadio CDC	93			0,002
A		41(53,2%)	15(93,8%)	
B		19(24,7%)	1(6,3%)	
C		17(22,1%)	0(0%)	
Nadir CD4+, cel/mm <sup>3</sup>	93	195[108,5-245]	565[313,25-691,25]	<0,001
CD4+ actual, cel/mm <sup>3</sup>	92	463[365-664]	590[354-785]	0,293
Carga viral, ARN/mL	91	39[39-39]	21350[4457,50-36761,50]	<0,001
Carga viral indetectable	91	66(85,7%)	1(7,1%)	<0,001
Lipodistrofia	91			0,134
sí		26(34,7%)	2(12,5%)	
no		49(65,3%)	14(87,5%)	

Abreviaturas (en orden alfabético): AF enfermedad CV precoz, Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz; CDC Clasificación del Center for diseases classification; Cel, células; CT, colesterol total; HbA1c, hemoglobina glicosilada; HDL, colesterol HDL; HOMA-R basal, Homeostasis model assessment of insulin resistance, índice indirecto de resistencia insulínica; HOMA post CIGMA, test de tolerancia intravenosa a glucosa con HOMA, índice indirecto de resistencia insulínica con HOMA-R; HTA, hipertensión arterial; ICC, Índice cintura cadera; IMC, índice de masa corporal; LDL, colesterol LDL; N, número de pacientes; PCR us, Proteína C reactiva ultrasensible; TAR, tratamiento antirretroviral; TG, triglicéridos; UBE, Unidad bebida estándar por semana.

Medidas expresadas como n (%) con % de columna, media± desviación estándar, o mediana[Rango intercuartílico].

Test estadísticos: Chi cuadrado para comparación de variables cualitativas de dos categorías, con el estadístico de Fisher si la frecuencia esperada es menor a 5. Razón de verosimilitudes para variables de mas de dos categorías. T-Student para comparar medias o U Mann-Whitney para variables con distribución no normal.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 18. Características clínicas de los pacientes *naïve*, pacientes del grupo no nucleósido (NN) y pacientes del grupo inhibidores de la proteasa (IP)**

**18A. Características clínicas pacientes *naïve*, pacientes grupo NN y pacientes grupo IP: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas**

	n	<i>Naïve</i> (n=16)	NN (n=37)	IP (n=40)	P valor
Edad, años	93	35,75±6,64	43,89±7,67	43,33±8,09	<b>0,002</b> <i>Naïve</i> -NN <b>0,002</b> <i>Naïve</i> -IP <b>0,004</b> NN-IP <b>1</b>
Tabaco, años/paquete	69	8,75[2,38-25]	10[0-30,5]	18,5[0-30]	0,859
Tabaco	93				0,463
si		13 (81,3%)	21(56,8%)	23(57,5%)	
no		2 (12,5%)	11(29,7%)	11(27,5)	
exfumador		1 (6,3%)	5(13,5%)	6(15)	
HTA	93				0,954
si		7(43,8%)	17(45,9)	17(42,5)	
no		9(56,3%)	20(54,1%)	23(57,5)	
CT, mg/dL	92	158,53±32,31	190,51±44,24	197,15±36,36	<b>0,006</b> <i>Naïve</i> -NN <b>0,027</b> <i>Naïve</i> -IP <b>0,005</b> NN-IP
CT no HDL, mg/dL	89	113,57±30,52	138,81±42,02	147,39±36,34	<b>0,021</b> <i>Naïve</i> -NN 0,112 <i>Naïve</i> -IP <b>0,017</b> NN-IP 0,994
LDL, mg/dL	89	109,64±29,53	129,32±39,86	129,34±41,56	0,232
HDL, mg/dL	89	44,07±12,34	51,7±13,83	48,39±15,30	0,222
TG, mg/dL	92	87[72-136]	139[93-197]	165[137-243]	<b>0,001</b> <i>Naïve</i> -NN <b>0,019</b> <i>Naïve</i> -IP <b>&lt;0,001</b> NN-IP <b>0,039</b>
IMC, Kg/m2	93	24,47±2,64	24,42±3,01	25,18±3,87	0,569
ICC	91	0,92±0,07	0,95±0,05	0,97±0,08	0,059 <i>Naïve</i> -NN 0,239 <i>Naïve</i> -IP 0,053 NN-IP
Sedentarismo					0,087
si	47	7 (58,3%)	14(42,4%)	26 (68,4%)	
no	36	5 (41,6%)	19 (57,6%)	12 (31,6%)	
Consumo alcohol	93				
UBE semana		8,5[2-14]	5[3-8]	8[2,25-14]	0,746
si		6 (37,5%)	18(48,6%)	16(40%)	0,662
Hipogonadismo					0,108
si	12	0	6 (16,2%)	6 (15,8%)	
no	77	14 (100%)	31 (83,8%)	32 (84,2%)	
Síndrome metabólico	93				0,082
si		1(6,3%)	12(32,4%)	9(22,5%)	
no		15(93,8%)	25(67,6%)	31(77,5%)	
Vitamina D, ng/mL	88	25,55[19,47-36,32]	17,10[10,45-23,12]	17,55[13,10-27,25]	<b>0,012</b> <i>Naïve</i> -NN <b>0,003</b> <i>Naïve</i> -IP <b>0,039</b> NN-IP 0,249
<30 ng/mL	71	8(57,1%)	32(88,9%)	31(81,6%)	<b>0,054</b>
≥30 ng/mL	17	6(42,9%)	4(11,1%)	7(18,4%)	<i>Naïve</i> -NN <b>0,020</b> <i>Naïve</i> -IP 0,077 NN-IP 0,377
Glucemia plasmática basal, mg/dL	89	89,14±8,12	99,27±10,28	93,39±8,84	<b>0,001</b> <i>Naïve</i> -NN <b>0,003</b> <i>Naïve</i> -IP 0,451 NN-IP <b>0,024</b>
HbA1c, %	87	4,51±0,28	4,55±0,34	4,39±0,55	0,302

	n	Naïve (n=16)	NN (n=37)	IP (n=40)	P valor
<b>Hiperglucemia Basal en Ayunas</b>	92				<b>0,005</b>
<b>si</b>		2(13,3%)	19(51,4%)	9(22,5%)	<b>Naïve-NN 0,011</b>
<b>no</b>		13(86,7)	18(48,6)	31(77,5)	<b>Naïve-IP 0,708</b>
<b>HOMA-R basal</b>	89	1,19[1,04-1,63]	1,96[1,35-2,92]	1,97[1,44-2,74]	<b>NN-IP 0,009</b>
					<b>0,010</b>
					<b>Naïve-NN 0,012</b>
					<b>Naïve-IP 0,002</b>
					<b>NN-IP 0,916</b>
<b>HOMA post CIGMA</b>	89	5,37[4,75-9,66]	11,06[5,08-20,24]	14,33[7,2-22,6]	<b>0,041</b>
					<b>Naïve-NN 0,080</b>
					<b>Naïve-IP 0,013</b>
					<b>NN-IP 0,294</b>
<b>Insulinresistencia</b>	89				<b>0,181</b>
<b>si</b>		0	5(13,5%)	4(10,5)	
<b>no</b>		14 (100%)	32(86,5%)	34(89,5)	
<b>PCR us, mg/dL</b>	86	0,28[0,15-0,33]	0,32[0,14-0,56]	0,23[0,11-0,51]	0,589
<b>Escala Framingham (LDL)</b>	85	4,83±1,75	7,17±4,40	6,67±3,70	0,193
<5%		5(41,7%)	13(36,1%)	12(32,4)	0,167
5-9%		7(58,3%)	14(38,9%)	19(51,4)	
≥10%		0	9(25%)	6(16,2)	
<b>Escala Framingham (col)</b>	85	4,08±1,83	6,58±4,13	6,76±3,84	0,093
<5%		6(50%)	13(36,1%)	12(32,4%)	0,162
5-9%		6(50%)	15(41,7%)	15(40,5%)	
≥10%		0(0%)	8(22,2%)	10(27%)	

Abreviaturas en orden alfabético: ACC, arteria carótida común; Cel, células; CDC Clasificación del Center for diseases classification; CT colesterol total; GIM, grosor de intima media; HBA Hiperglucemia basal en ayunas es la media de 3 determinaciones de glucemia plasmática basal; HbA1c, hemoglobina glicosilada; HDL, colesterol HDL; HOMA-R basal, Homeostasis model assessment of insulin resistance, índice indirecto de resistencia insulínica; HOMA post CIGMA, test de tolerancia intravenosa a glucosa con HOMA, índice indirecto de resistencia insulínica con HOMA-R; HTA, hipertensión arterial; ICC Índice cintura cadera; IMC Índice de masa corporal; IP, inhibidores de la proteasa; ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido; ITINAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido; LDL, colesterol LDL; N, numero de pacientes; PCR us, Proteína C reactiva ultrasensible; TAR, tratamiento antirretroviral; TG, triglicéridos; UBE, Unidad bebida estándar por semana; Grupos de tratamiento: NN, terapia antirretroviral (TAR) actual basado en 2-3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) más un Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) y que nunca antes hayan recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP); IP, TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un IP potenciado. \*El tiempo de exposición a ITIAN es el sumatorio del tiempo con cada ITIAN.

Medidas expresadas como media± desviación estándar, o mediana[Rango intercuartílico]. GIM medido en mm.

Test estadísticos: P Correlación de Pearson (distribución normal); R Coeficiente de correlación de Spearman (distribución no normal) para variables cuantitativas. T Student para igualdad de medias: correlacionar GIM con variables cualitativas de 2 categorías. Para variables cualitativas de más de 3 categorías: ANOVA de un factor. Si distribución no normal o n<30: Prueba de Kruskal-Wallis.



**18B. Características clínicas pacientes *naïve*, pacientes grupo NN y pacientes grupo IP: variables relacionadas con la infección por VIH**

	n	<i>Naïve</i> (n=16)	NN (n=37)	IP (n=40)	P valor
Evolución-VIH, años	93	1,3[0,67-4,35]	5,9[3,27-10,45]	11,4[6,9-15,25]	<b>&lt;0,001</b> <i>Naïve</i> -NN <b>&lt;0,001</b> <i>Naïve</i> -IP <b>&lt;0,001</b> NN-IP <b>0,011</b>
≤6,6 años		15(93,8)	22(59,5)	10(25)	<b>&lt;0,001</b>
>6,7 años		1(6,2)	15(40,5)	30(75)	
Estadio CDC	93				<b>0,009</b> <i>Naïve</i> -NN <b>0,003</b> <i>Naïve</i> -IP <b>0,006</b> NN-IP <b>0,574</b>
A		15(93,8)	19(51,4)	22(55)	
B		1(6,3)	8(21,6)	11(27,5)	
C		0(0)	10(27)	7(17,5)	
Nadir CD4+, cel/mm <sup>3</sup>	93	565[313,25-691,25]	201[117,5-276,5]	190[96-231,5]	<b>&lt;0,001</b> <i>Naïve</i> -NN <b>&lt;0,001</b> <i>Naïve</i> -IP <b>&lt;0,001</b> NN-IP <b>0,247</b>
CD4+ actual, cel/mm <sup>3</sup>	92	590[354-785]	456[364,5-647,5]	474,5[364,5-678,5]	<b>0,517</b>
Carga viral, ARN/mL	91	21350[4457,5-36761,5]	39[39-39]	39[39-39]	<b>&lt;0,001</b> <i>Naïve</i> -NN <b>&lt;0,001</b> <i>Naïve</i> -IP <b>&lt;0,001</b> NN-IP <b>0,583</b>
Carga viral indetectable	91	1(7,1)	33(89,2)	33(82,5)	<b>&lt;0,001</b> <i>Naïve</i> -NN <b>&lt;0,001</b> <i>Naïve</i> -IP <b>&lt;0,001</b> NN-IP <b>0,402</b>
Lipodistrofia	91				<b>0,041</b> <i>Naïve</i> -NN <b>0,468</b> <i>Naïve</i> -IP <b>0,028</b> NN-IP <b>0,091</b>
si		2(12,5)	9(25)	17(43,6)	
no		14(87,5)	27(75)	22(56,4)	

**18C. Características clínicas pacientes *naïve*, pacientes grupo NN y pacientes grupo IP: variables en relación al tratamiento antirretroviral**

	n	<i>Naïve</i> (n=16)	NN (n=37)	IP (n=40)	P valor
Tiempo de exposición, meses	-				
TAR total, continua	77		45[24,5-65]	88[44-125,2]	<b>0,001</b>
TAR total, tertiles	77				
≤24 meses			9 (60)	6(40)	<b>0,001</b>
25-70 meses			21 (67,7)	10(32,3)	
>71 meses			7 (22,6)	24(77,4)	
Tiempo exposición, meses	-				
TAR actual	77		24[16-43,5]	17,5[10,2-33]	<b>0,029</b>
ITINAN	37/29		42[20,5-63,5]	15[5,5-45]	<b>0,001</b>
ITIAN*	77		90[49-139]	153,5[82,2-236,5]	<b>0,003</b>
IP	0/40		-	59,5[19-80,5]	-

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 19. Correlación con grosor de íntima-media máximo (GIM max) y grosor de íntima-media medio (GIM medio) en arteria carótida común (ACC) de variables de riesgo cardiovascular y metabólicas, variables de infección por VIH, variables asociadas al TAR y características de placa.**

**19A. Correlación con GIM max y GIM medio en ACC: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas**

	n	GIM max ACC		GIM medio ACC	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
Edad, años	93	P 0,468	<b>&lt;0,001</b>	P 0,525	<b>&lt;0,001</b>
Tabaco, años/paquete	69	R 0,225	<b>0,030</b>	R 0,222	<b>0,033</b>
Tabaco	93		0,320		0,352
si		0,760±0,133		0,615±0,102	
no		0,748±0,108		0,605±0,066	
exfumador		0,819±0,190		0,658±0,176	
HTA	93		0,737		0,557
si		0,760±0,096		0,611±0,067	
no		0,768±0,162		0,624±0,130	
CT, mg/dL	92	P 0,029	0,785	P -0,003	0,977
CT no HDL, mg/dL	89	P 0,056	0,603	P 0,031	0,774
LDL, mg/dL	89	P 0,047	0,662	P -0,003	0,975
HDL, mg/dL	89	P -0,107	0,318	P -0,150	0,161
TG, mg/dL	92	R 0,129	0,220	R 0,190	0,069
IMC, Kg/m2	93	P 0,263	<b>0,011</b>	P 0,298	<b>0,004</b>
ICC	91	P 0,366	<b>&lt;0,001</b>	P 0,432	<b>&lt;0,001</b>
Sedentarismo	83		0,285		0,394
si		0,783±0,150		0,630±0,109	
no		0,749±0,126		0,610±0,107	
Consumo alcohol	93				
UBE semana		R -0,024	0,883	R 0,051	0,759
si		0,762±0,126	0,874	0,617±0,092	0,939
no		0,767±0,144		0,619±0,117	
Hipogonadismo	89		0,439		0,139
si		0,791±0,162		0,657±0,113	
no		0,757±0,134		0,608±0,105	
Síndrome metabólico	93		0,141		<b>0,050</b>
si		0,802±0,121		0,657±0,092	
no		0,753±0,139		0,606±0,108	
Vitamina D, ng/mL	88	R -0,160	0,135	R -0,224	<b>0,036</b>
<30 ng/mL		0,774±0,145	0,118	0,627±0,112	<b>0,030</b>
≥ a 30 ng/mL		0,716±0,098		0,565±0,067	
Glucemia plasmática basal, mg/dL	89	P 0,157	0,142	P 0,212	<b>0,046</b>
HbA1c, %	87	P 0,257	<b>0,016</b>	P 0,295	<b>0,006</b>
Hiperglucemia Basal en Ayunas	92		<b>0,014</b>		
si		0,815±0,155		0,664±0,127	<b>0,003</b>
no		0,740±0,121		0,595±0,088	
HOMA-R basal	89	R 0,219	<b>0,039</b>	R 0,336	<b>0,001</b>
HOMA post CIGMA	89	R 0,234	<b>0,027</b>	R 0,348	<b>0,001</b>
Insulinresistencia	89		0,176		0,076
si		0,821±0,124		0,675±0,106	
no		0,755±0,139		0,608±0,106	
Arteriopatía periférica	93		0,121		0,208
si		0,912±0,265		0,712±0,230	
no		0,762±0,133		0,616±0,104	
PCR us, mg/dL	86	R 0,209	0,054	R 0,238	<b>0,027</b>
Tratamiento con fibratos	2	1,067±0,251	<b>0,001</b>	0,797±0,145	<b>0,015</b>
no	91	0,758±0,127		0,614±0,103	
Tratamiento hipotensor	4	1,002±0,219	0,107	0,731±0,142	<b>0,029</b>
no	89	0,754±0,123		0,613±0,103	

	n	GIM max ACC		GIM medio ACC	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
Tratamiento estatinas	7	0,829±0,195	0,194	0,665±0,119	0,229
no	86	0,760±0,130		0,614±0,105	
Antiagregación	1	1,245	<b>&lt;0,001</b>	0,90	<b>0,007</b>
no	92	0,760±0,127		0,615±0,103	
Escala Framingham (LDL)	85	P 0,308	<b>0,004</b>	P 0,328	<b>0,002</b>
<5%		0,701±0,087	<b>0,003</b>	0,562±0,058	<b>0,001</b>
5-9%		0,798±0,144		0,646±0,120	
≥10%		0,817±0,164		0,664±0,101	
Escala Framingham (col)	85	P 0,282	<b>0,009</b>	P 0,294	<b>0,006</b>
<5%		0,694±0,086	<b>0,001</b>	0,557±0,057	<b>&lt;0,001</b>
5-9%		0,804±0,136		0,652±0,116	
≥10%		0,822±0,167		0,662±0,110	

#### 19B. Correlación con GIM max y GIM medio en ACC: variables relacionadas con la infección por VIH

	n	GIM max ACC		GIM medio ACC	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
Evolución-VIH, años	93	R 0,271	<b>0,008</b>	R 0,273	<b>0,008</b>
≤6,6 años		0,730±0,115	<b>0,013</b>	0,593±0,100	<b>0,019</b>
>6,7 años		0,800±0,147		0,644±0,108	
Estadio CDC	93	R 0,86	0,410	R 0,103	0,325
A		0,754±0,134	0,607	0,608±0,099	0,467
B		0,787±0,159		0,641±0,134	
C		0,776±0,118		0,626±0,095	
Nadir CD4+, cel/mm <sup>3</sup>	93	R -0,041	0,693	R -0,059	0,575
CD4+ actual, cel/mm <sup>3</sup>	92	R 0,070	0,506	R 0,070	0,508
≤468		0,751±0,144	0,346	0,609±0,117	0,430
>469		0,779±0,129		0,627±0,096	
Carga viral, ARN/mL	91	R -0,184	0,081	R -0,236	<b>0,024</b>
Carga viral indetectable	91		0,091		<b>0,044</b>
si		0,779±0,142		0,631±0,108	
no		0,723±0,121		0,579±0,097	
Lipodistrofia	91		<b>0,031</b>		<b>0,025</b>
si		0,810±0,164		0,655±0,116	
no		0,743±0,119		0,600±0,100	

### 19C. Correlación con GIM max y GIM medio en ACC: variables en relación al tratamiento antirretroviral

	n	GIM max ACC		GIM medio ACC	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
<b>Grupo Tratamiento</b>	93		0,127		<b>0,032</b>
<i>Naïve</i>		0,712±0,087	NN- <i>naïve</i> 0,328	0,565±0,072	NN- <i>naïve</i> 0,117
NN		0,758±0,114	IP-NN 0,624	0,612±0,077	IP-NN 0,434
IP		0,792±0,164	IP- <i>naïve</i> 0,064	0,645±0,132	IP- <i>naïve</i> <b>0,015</b>
<b>Tiempo de exposición, meses</b>					
TAR total, continua	77	R 0,355	<b>&lt;0,001</b>	R 0,398	<b>&lt;0,001</b>
TAR total, tertiles			<b>0,001</b>		<b>0,001</b>
≤24meses		0,703±0,080		0,569±0,069	
25-70 meses		0,764±0,136		0,620±0,112	
>71 meses		0,827±0,155		0,666±0,112	
<b>Tiempo exposición, meses</b>					
TAR actual	77	R 0,264	<b>0,011</b>	R 0,276	<b>0,007</b>
ITINAN	66	R 0,255	<b>0,014</b>	R 0,251	<b>0,015</b>
ITIAN*	77	R 0,332	<b>0,001</b>	R 0,368	<b>&lt;0,001</b>
IP	40	R 0,218	<b>0,036</b>	R 0,261	<b>0,012</b>

### 19D. Correlación con GIM max y GIM medio en ACC: presencia de placa y sus características

	n	GIM max ACC		GIM medio ACC	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
<b>Número de placas por paciente</b>	25	R 0,447	<b>0,025</b>	R 0,461	<b>0,020</b>
<b>Longitud placa (mm)</b>	25				
Placa peor		R 0,509	<b>0,009</b>	R 0,459	<b>0,021</b>
total		R 0,571	<b>0,003</b>	R 0,546	<b>0,005</b>
<b>Grosor placa (mm)</b>	25				
Placa peor		R 0,432	<b>0,031</b>	R 0,451	<b>0,024</b>
Total		R 0,513	<b>0,009</b>	R 0,508	<b>0,010</b>
<b>Area placa (cm2)</b>	25				
Placa peor		R 0,555	<b>0,004</b>	R 0,559	<b>0,004</b>
total		R 0,580	<b>0,002</b>	R 0,573	<b>0,003</b>
<b>Presencia de placa</b>					
si	25	0,869±0,155	<b>&lt;0,001</b>	0,698±0,113	<b>&lt;0,001</b>
no		0,726±0,106		0,589±0,088	
<b>Plaque score</b>	25				
0-1		0,737±0,108	<b>0,001</b>	0,598±0,088	<b>0,001</b>
vs >1		0,934±0,172		0,745±0,125	
<b>Plaque score</b>	25	R 0,482	<b>&lt;0,001</b>	R 0,469	<b>&lt;0,001</b>

Abreviaturas en orden alfabético: ACC, arteria carótida común; Cel, células; CDC Clasificación del Center for diseases classification; CT colesterol total; GIM, grosor de íntima-media; HBA Hiperglucemia basal en ayunas es la media de 3 determinaciones de glucemia plasmática basal; HbA1c, hemoglobina glicosilada; HDL, colesterol HDL; HOMA-R basal, Homeostasis model assessment of insulin resistance, índice indirecto de resistencia insulínica; HOMA post CIGMA, test de tolerancia intravenosa a glucosa con HOMA, índice indirecto de resistencia insulínica con HOMA-R; HTA, hipertensión arterial; ICC Índice cintura cadera; IMC Índice de masa corporal; IP, inhibidores de la proteasa; ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido; ITINAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido; LDL, colesterol LDL; N, numero de pacientes; PCR us, Proteína C reactiva ultrasensible; TAR, tratamiento antirretroviral; TG, triglicéridos; UBE, Unidad bebida estándar por semana. Grupos de tratamiento: NN, TAR actual basado en 2-3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) más un Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) y que nunca antes hayan recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP); IP, TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un IP potenciado. \*El tiempo de exposición a ITIAN es el sumatorio del tiempo con cada ITIAN.

Medidas expresadas como media±desviación estándar, o mediana[Rango intercuartílico]. GIM medido en mm. Test estadísticos: P Correlación de Pearson (distribución normal); R Coeficiente de correlación de Spearman (distribución no normal) para variables cuantitativas. T Student para igualdad de medias: correlacionar GIM con variables cualitativas de 2 categorías. Para variables cualitativas de 3 o más categorías: ANOVA de un factor.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 20. Correlación del tipo y tiempo de tratamiento antirretroviral (TAR) con el grosor de íntima-media máximo (GIM max) y medio (GIM medio) en arteria carótida común (ACC)**

n					GIM max ACC		GIM medio ACC	
					Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
ITIAN	TDF	TAR	si	46	0,778±0,145	0,856	0,629±0,106	0,966
			no	31	0,772±0,140		0,630±0,116	
		TAR actual	si	38	0,786±0,154	0,538	0,634±0,113	0,719
			no	39	0,766±0,131		0,625±0,107	
		Meses exposición		93	R 0,133	0,203	R 0,150	0,151
	AZT	TAR	si	53	0,792±0,152	0,137	0,643±0,118	0,114
			no	24	0,740±0,112		0,600±0,082	
		TAR actual	si	18	0,793±0,125	0,558	0,644±0,103	0,516
			no	59	0,770±0,148		0,625±0,112	
		Meses exposición		93	R 0,244	<b>0,018</b>	R 0,276	<b>0,007</b>
	3TC	TAR	si	60	0,780±0,149	0,589	0,633±0,114	0,603
			no	17	0,759±0,118		0,617±0,093	
		TAR actual	si	36	0,774±0,134	0,929	0,629±0,111	0,997
			no	41	0,777±0,151		0,629±0,110	
		Meses exposición		93	R 0,173	0,098	R 0,181	0,082
	FTC	TAR	si	29	0,744±0,146	0,131	0,598±0,102	0,052
			no	48	0,795±0,138		0,648±0,111	
		TAR actual	si	24	0,748±0,151	0,248	0,603±0,105	0,155
			no	53	0,788±0,138		0,641±0,110	
		Meses exposición		93	R -0,168	0,108	R -0,165	0,114
	DDI	TAR	si	32	0,822±0,153	<b>0,015</b>	0,662±0,108	<b>0,028</b>
			no	45	0,743±0,125		0,606±0,106	
		TAR actual	si	9	0,782±0,086	0,895	0,641±0,050	0,734
			no	68	0,775±0,148		0,628±0,115	
		Meses exposición		93	R 0,301	<b>0,003</b>	R 0,354	<b>0,001</b>
	ABC	TAR	si	32	0,797±0,164	0,267	0,648±0,138	0,239
			no	45	0,760±0,124		0,616±0,082	
		TAR actual	si	15	0,793±0,183	0,603	0,647±0,153	0,490
			no	62	0,771±0,132		0,625±0,097	
		Meses exposición		93	R 0,136	0,195	R 0,137	0,191
	D4T	TAR	si	29	0,823±0,150	<b>0,022</b>	0,657±0,107	0,082
			no	48	0,747±0,131		0,612±0,109	
		TAR actual	si	9	0,812±0,122	0,416	0,647±0,112	0,606
			no	68	0,771±0,145		0,627±0,110	
		Meses exposición		93	R 0,278	<b>0,007</b>	R 0,273	<b>0,008</b>
	DDC	TAR	si	8	0,806±0,137	0,525	0,642±0,114	0,735
			no	69	0,772±0,143		0,628±0,110	
		TAR actual		-	-	-	-	-
		Meses exposición		93	R 0,107	0,308	R 0,080	0,444
Inhibidores de entrada y fusión	T-20	TAR	si	3	0,935±0,190	<b>0,047</b>	0,720±0,090	0,145
			no	74	0,769±0,138		0,626±0,109	
		TAR actual	si	3	0,935±0,190	<b>0,047</b>	0,720±0,090	0,145
			no	74	0,769±0,138		0,626±0,109	
Meses exposición		93	R 0,188	0,070	R 0,188	0,062		
ITINAN	EFV	TAR	si	57	0,778±0,124	0,854	0,627±0,086	0,828
			no	20	0,769±0,188		0,635±0,161	
		TAR actual	si	34	0,762±0,118	0,448	0,614±0,080	0,256
			no	43	0,787±0,160		0,641±0,128	
	Meses exposición		93	R 0,238	<b>0,021</b>	R 0,222	<b>0,032</b>	
	NVP	TAR	si	21	0,787±0,163	0,662	0,632±0,120	0,910
			no	56	0,771±0,135		0,628±0,106	
		TAR actual	si	3	0,710±0,020	0,418	0,587±0,021	0,495
			no	74	0,778±0,144		0,631±0,111	
Meses exposición		93	R 0,051	0,627	R 0,050	0,631		

n					GIM max ACC		GIM medio ACC	
					Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
IP	LPV	TAR	si	34	0,792±0,164	0,378	0,649±0,137	0,198
			no	43	0,763±0,123		0,614±0,079	
		TAR actual	si	25	0,743±0,121	0,161	0,609±0,096	0,252
			no	52	0,791±0,150		0,639±0,115	
		Meses exposición		93	R 0,135	0,197	R 0,189	0,070
	ATV	TAR	si	13	0,833±0,204	0,263	0,681±0,179	0,239
			no	64	0,764±0,125		0,619±0,088	
		TAR actual	si	10	0,862±0,224	0,198	0,711±0,195	0,163
			no	67	0,763±0,123		0,617±0,086	
		Meses exposición		93	R 0,110	0,292	R 0,138	0,188
	SQV	TAR	si	12	0,882±0,153	<b>0,004</b>	0,705±0,101	<b>0,008</b>
			no	65	0,756±0,132		0,615±0,106	
		TAR actual		0	-	-	-	-
		Meses exposición		93	R 0,323	<b>0,002</b>	0,353	<b>0,001</b>
	APV	TAR	si	3	0,883±0,037	0,183	0,713±0,039	0,177
			no	74	0,771±0,143		0,626±0,110	
		TAR actual		0	-	-	-	-
		Meses exposición		93	R 0,234	<b>0,024</b>	R 0,227	<b>0,029</b>
	FPV	TAR	si	6	0,846±0,069	0,211	0,678±0,072	0,257
			no	71	0,770±0,145		0,625±0,111	
		TAR actual	si	3	0,807±0,077	0,703	0,685±0,088	0,373
			no	74	0,774±0,144		0,627±0,110	
		Meses exposición		93	R 0,241	<b>0,020</b>	R 0,216	<b>0,038</b>
	NFV	TAR	si	11	0,831±0,146	0,166	0,677±0,121	0,118
			no	66	0,766±0,141		0,621±0,106	
		TAR actual		0	-	-	-	-
		Meses exposición		93	R 0,170	0,102	R 0,194	0,062
	IDV	TAR	si	15	0,841±0,133	<b>0,047</b>	0,672±0,097	0,090
			no	62	0,760±0,141		0,619±0,111	
		TAR actual		-	-	-	-	-
		Meses exposición		93	R 0,265	<b>0,010</b>	R 0,250	<b>0,016</b>
	TPV	TAR	si	4	0,932±0,139	<b>0,023</b>	0,710±0,074	0,131
no			73	0,767±0,138		0,625±0,110		
TAR actual		si	3	0,935±0,170	<b>0,047</b>	0,698±0,086	0,268	
		no	74	0,769±0,138		0,626±0,110		
Meses exposición		93	R 0,269	<b>0,009</b>	R 0,230	<b>0,027</b>		
RTV	TAR	si	2	0,795±0,134	0,847	0,637±0,081	0,916	
		no	75	0,775±0,143		0,629±0,111		
	TAR actual		-	-	-	-	-	
	Meses exposición		93	R 0,060	<b>0,571</b>	R 0,067	<b>0,521</b>	
RTV poten- ciador	TAR	si	38	0,802±0,162	0,114	0,653±0,130	0,063	
		no	39	0,750±0,116		0,606±0,080		
	TAR actual	si	40	0,787±0,163	0,468	0,641±0,131	0,311	
		no	37	0,763±0,117		0,616±0,080		
Meses exposición		93	R 0,262	0,011	R 0,315	0,002		
TMC1 14	TAR	si	1	0,925	0,294	0,745	0,291	
		no	76	0,774±0,142		0,628±0,109		
	TAR actual	si	1	0,925	0,294	0,745	0,291	
no		76	0,774±0,142		0,628±0,109			

**Abreviaturas:** ITIAN: TDF Tenofovir; AZT zidovudina; 3TC Lamivudina; FTC Emtricitabina; DDI Didanosina; ABC Abacavir; D4T estavudina; DDC Zalcitabina. **Inhibidores de la entrada y la fusión** T20 Enfuvirtida. **ITINAN:** EFV efavirenz; NVP nevirapina. **IP:** LPV Lopinavir; ATV atazanavir; SQV Saquinavir; APV Amprenavir; FPV fosamprenavir; NFV nelfinavir; IDV Indinavir; TPV Tipranavir; RTV Ritonavir; RTV potenciado; TMC114 darunavir.

Medidas expresadas como media±desviación estándar. GIM medido en mm. Test estadísticos: P Correlación de Pearson (distribución normal); R Coeficiente de correlación de Spearman (distribución no normal) para variables cuantitativas. T Student para igualdad de medias: correlacionar GIM con variables cualitativas de 2 categorías.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 21. Análisis multivariante de regresión lineal múltiple: variable dependiente  
GIM máximo y medio en arteria carótida común**

**21A. Análisis para GIM máximo**

GIM máximo ACC	B	IC95%	P valor
Edad, años	0,005	0,001-0,009	<b>0,010</b>
Grupo de tratamiento	-0,046	-0,140-0,049	0,337
Tiempo de TAR - 2ºtertil (25-70 meses)	0,068	-0,007-0,143	0,076
Tiempo de TAR - 3ºtertil (≥71 meses)	0,114	0,035-0,194	<b>0,005</b>
HbA1c, %	0,054	-0,009-0,117	0,092
Tabaco, años/paquete	0,001	0,000-0,003	0,112

**21B. Análisis para GIM medio**

GIM medio ACC	B	IC95%	P valor
Edad, años	0,004	0,001-0,007	<b>0,004</b>
Grupo de tratamiento	-0,003	-0,071-0,065	0,924
Tiempo de TAR-2ºtertil (25-70 meses)	0,044	-0,011-0,099	0,117
Tiempo de TAR-3ºtertil (≥71 meses)	0,094	0,023-0,165	<b>0,010</b>
HbA1c, %	0,043	-0,009-0,117	0,069
Tabaco, años/paquete	0,001	0,000-0,003	0,011
LDL mg/dL	0,000	-0,001-0,000	0,494
Tiempo evolución VIH agrupada por la mediana	-0,026	-0,081-0,029	0,354

Abreviaturas: ACC arteria carótida común; GIM grosor de íntima media; TAR tratamiento antirretroviral; LDL LDL colesterol. Grupo de tratamiento: TAR vs *naïve*. Tiempo de exposición a TAR en tertiles : primer tercil ≤24meses, segundo tercil 25-70 meses: tercer tercil ≥71 meses de exposición a TAR. Tiempo evolución VIH agrupada por la mediana: >6,7 años de infección por VIH versus ≤ 6,6.

Modelo explicativo de regresión lineal múltiple: variable dependiente: GIM máximo y GIM medio; variable independiente fundamental: grupo de tratamiento: *naïve* versus TAR, y tiempo total de exposición al TAR dividido en tertiles.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 22. Correlación con grosor de íntima-media máximo (GIM max) y grosor de íntima-media medio (GIM medio) en bifurcación carotídea (BIF) de variables de riesgo cardiovascular y metabólicas, variables de infección por VIH, variables asociadas al tratamiento antirretroviral (TAR) y características de placa.**

**22A. Correlación con GIM max y GIM medio en BIF: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas**

	n	GIM max BIF		GIM medio BIF	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
Edad, años	82	P 0,312	<b>0,004</b>	P 0,300	<b>0,006</b>
Tabaco, años/paquete	82	R 0,126	0,258	R 0,087	0,439
Tabaco					
si	53	0,869±0,154	0,484	0,675±0,137	0,837
no	22	0,829±0,154		0,665±0,119	
exfumador	7	0,899±0,203		0,699±0,109	
HTA			0,519		0,469
si	37	0,848±0,161		0,663±0,123	
no	45	0,871±0,156		0,684±0,135	
CT, mg/dL	81	P 0,021	0,851	P 0,089	0,429
CT no HDL, mg/dL	78	P 0,038	0,742	P 0,049	0,672
LDL, mg/dL	78	P 0,043	0,706	P 0,023	0,843
HDL, mg/dL	78	P -0,062	0,589	P 0,063	0,584
TG, mg/dL	81	R 0,064	0,572	R 0,152	0,175
IMC, Kg/m2	80	P 0,122	0,275	P 0,065	0,560
ICC	82	P 0,219	0,051	P 0,230	<b>0,040</b>
Sedentarismo			0,146		0,044
si	40	0,849±0,170		0,654±0,123	
no	32	0,900±0,128		0,715±0,127	
Consumo alcohol					
UBE semana	35	R -0,218	0,208	R -0,179	0,303
si	36	0,869±0,163	0,676	0,672±0,108	0,905
no	46	0,854±0,155		0,676±0,145	
Hipogonadismo			0,132		0,079
si	11	0,922±0,003		0,830±0,049	
no	67	0,844±0,153		0,668±0,127	
Síndrome metabólico			0,729		0,430
si	18	0,872±0,143		0,696±0,112	
no	64	0,857±0,162		0,668±0,134	
Vitamina D, ng/mL	77	R -0,110	0,342	R -0,095	0,412
<30 ng/mL	62	0,868±0,161	0,105	0,675±0,114	0,373
≥ a 30 ng/mL	15	0,794±0,144	0,717	0,641±0,184	
Glucemia plasmática basal, mg/dL	78	P 0,042	0,776	P 0,084	0,465
HbA1c, %	76	P -0,033	0,777	P -0,008	0,945
Hiperglucemia Basal en Ayunas	81	P 0,032	0,777	P 0,103	0,360
si	26	0,883±0,159	0,368	0,710±0,143	0,088
no	55	0,848±0,158		0,657±0,121	
HOMA-R basal	78	R 0,136	0,236	R 0,212	0,063
HOMA post CIGMA	78	R 0,177	0,121	R 0,209	0,066
Insulinresistencia			0,678		0,319
si	6	0,881±0,170		0,721±0,168	
no	72	0,853±0,159		0,665±0,127	
Arteriopatía periférica			0,992		0,822
si	2	0,857±0,385		0,695±0,233	
no	80	0,861±0,154		0,674±0,128	
PCR us, mg/dL	76	R 0,141	0,224	R 0,114	0,327
Tratamiento con fibratos	1	0,840	0,896	0,700	0,844
no	81	0,861±0,159		0,674±0,130	
Tratamiento hipotensor	4	0,849±0,141	0,877	0,674±0,098	0,991
no	78	0,861±0,159		0,674±0,131	



	n	GIM max BIF		GIM medio BIF	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
Tratamiento estatinas	7	0,892±0,152	0,585	0,716±0,087	0,380
no	75	0,858±0,159		0,671±0,132	
Antiagregación	1	0,84	0,896	0,70	0,844
no	81	0,861±0,159		0,674±0,130	
Escala Framingham (LDL)	74	P 0,082	0,486	P 0,016	0,893
<5%	27	0,812±0,152	0,109	0,653±0,146	0,526
5-9%	35	0,896±0,151		0,691±0,122	
≥10%	12	0,882±0,176		0,685±0,115	
Escala Framingham (col)	74	P 0,110	0,353	P 0,083	0,482
<5%	28	0,805±0,154	<b>0,045</b>	0,643±0,150	0,228
5-9%	31	0,901±0,133		0,693±0,101	
≥10%	15	0,893±0,190		0,703±0,138	

## 22B. Correlación con GIM max y GIM medio en BIF: variables relacionadas con la infección por VIH

	n	GIM max BIF		GIM medio BIF	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
Evolución-VIH, años	82	R 0,223	<b>0,044</b>	R 0,282	<b>0,010</b>
≤6,6 años	43	0,816±0,155	<b>0,006</b>	0,633±0,116	<b>0,002</b>
>6,7 años	39	0,910±0,146		0,720±0,129	
Estadio CDC	82	R 0,038	0,737	R -0,001	0,994
A		0,850±0,167	0,538	0,674±0,140	0,414
B		0,902±0,155		0,706±0,126	
C		0,857±0,124		0,642±0,081	
Nadir CD4+, cel/mm <sup>3</sup>	82	R 0,069	0,540	R 0,030	0,791
CD4+ actual, cel/mm <sup>3</sup>	81	R -0,032	0,780	R 0,045	0,692
≤468	41	0,861±0,158	0,906	0,664±0,125	0,471
>469	40	0,857±0,160		0,685±0,136	
Carga viral, ARN/mL	80	R -0,104	0,356	R -0,159	0,160
Carga viral indetectable			0,533		0,245
si	60	0,864±0,156		0,684±0,127	
no	20	0,838±0,169		0,644±0,141	
Lipodistrofia			0,114		<b>0,015</b>
si	23	0,899±0,149		0,725±0,149	
no	57	0,838±0,156		0,648±0,113	

Abreviaturas en orden alfabético: ACC, arteria carótida común; Cel, células; CDC Clasificación del Center for diseases classification; CT colesterol total; GIM, grosor de intima media; HBA Hiperglucemia basal en ayunas es la media de 3 determinaciones de glucemia plasmática basal; HbA1c, hemoglobina glicosilada; HDL, colesterol HDL; HOMA-R basal, Homeostasis model assessment of insulin resistance, índice indirecto de resistencia insulínica; HOMA post CIGMA, test de tolerancia intravenosa a glucosa con HOMA, índice indirecto de resistencia insulínica con HOMA-R; HTA, hipertensión arterial; ICC Índice cintura cadera; IMC Índice de masa corporal; IP, inhibidores de la proteasa; ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido; ITINAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido; LDL, colesterol LDL; N, numero de pacientes; PCR us, Proteína C reactiva ultrasensible; TAR, tratamiento antirretroviral; TG, triglicéridos; UBE, Unidad bebida estándar por semana. Grupos de tratamiento: NN, TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un ITIAN y que nunca antes hayan recibido tratamiento con IP; IP, TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un IP potenciado. \*El tiempo de exposición a ITIAN es el sumatorio del tiempo con cada ITIAN.

Medidas expresadas como media±desviación estándar, o mediana[Rango intercuartílico]. GIM medido en mm. Test estadísticos: P Correlación de Pearson (distribución normal); R Coeficiente de correlación de Spearman (distribución no normal) para variables cuantitativas. T Student para igualdad de medias: correlacionar GIM con variables cualitativas de 2 categorías. Para variables cualitativas de 3 o más categorías: ANOVA de un factor.

## 22C. Correlación con GIM max y GIM medio en BIF: variables en relación al tratamiento antirretroviral

	n	GIM max BIF		GIM medio BIF	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
Grupo Tratamiento	82		0,601		0,114
<i>Naïve</i>	15	0,824±0,162	NN- <i>naïve</i> 0,721	0,612±0,121	NN- <i>naïve</i> 0,146
NN	34	0,872±0,164	IP-NN 0,998	0,692±0,138	IP-NN 0,995
IP	33	0,866±0,151	IP- <i>naïve</i> 0,782	0,685±0,118	IP- <i>naïve</i> 0,175
Tiempo de exposición, meses					
TAR total, continua	82	R 0,140	<b>0,037</b>	R 0,338	<b>0,002</b>
TAR total, tertiles					
≤24meses	29	0,832±0,174	0,134	0,634±0,127	<b>0,051</b>
25-70 meses	27	0,842±0,144		0,675±0,142	
>71 meses	26	0,911±0,144		0,719±0,105	
Tiempo exposición, meses	82				
TAR actual		R 0,140	0,211	R 0,199	0,073
ITINAN		R 0,208	0,060	R 0,250	<b>0,024</b>
ITIAN*		R 0,202	0,069	R 0,311	<b>0,004</b>
IP		R 0,098	0,381	R 0,149	0,182

## 22D. Correlación con GIM max y GIM medio en BIF: presencia de placa y sus características

	n	GIM max BIF		GIM medio BIF	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
Número de placas por paciente	22	R -0,064	0,777	R 0,074	0,743
Longitud placa (mm)					
Placa peor	20	R -0,133	0,577	R 0,048	0,832
total	20	R -0,098	0,665	R 0,124	0,581
Grosor placa (mm)					
Placa peor	22	R 0,261	0,240	R 0,469	<b>0,028</b>
Total	22	R 0,051	0,820	R 0,270	0,224
Area placa (cm2)					
Placa peor	22	R -0,071	0,754	R 0,165	0,463
total		R -0,025	0,912	R 0,214	0,340
Presencia de placa					
si	22	0,934±0,143	<b>0,010</b>	0,725±0,102	<b>0,031</b>
no	60	0,834±0,155		0,656±0,134	
Plaque score					
0-1	72	0,854±0,159	0,320	0,668±0,131	0,212
vs >1	10	0,907±0,145		0,722±0,106	
Plaque score	22	R 0,246	<b>0,026</b>	R 0,271	<b>0,014</b>

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 23. Correlación del tipo y tiempo de tratamiento antirretroviral con el grosor de íntima-media (GIM) en bifurcación carotídea (BIF)**

					GIM max ACC		GIM medio ACC	
n					Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
ITIAN	TDF	TAR	si	40	0,855±0,137	0,390	0,678±0,112	0,442
			no	27	0,889±0,182		0,704±0,148	
		TAR actual	si	35	0,859 ±0,133	0,604	0,681±0,114	0,622
			no	32	0,879 ±0,180		0,696±0,142	
		Meses exposición		82	R 0,006	0,961	R 0,091	0,414
	AZT	TAR	si	43	0,883±0,147	0,340	0,704 ±0,132	0,192
			no	24	0,844±0,173		0,661±0,118	
		TAR actual	si	12	0,931 ±0,163	0,130	0,755±0,156	<b>0,044</b>
			no	55	0,855, ±0,154		0,674±0,117	
		Meses exposición		82	R 0,186	0,094	R 0,260	<b>0,018</b>
	3TC	TAR	si	50	0,873±0,164	0,699	0,693±0,135	0,566
			no	17	0,856±0,135		0,673±0,103	
		TAR actual	si	30	0,884±0,180	0,496	0,698±0,142	0,552
			no	37	0,857±0,136		0,680±0,115	
		Meses exposición		82	R 0,116	0,299	R 0,199	0,073
	FTC	TAR	si	28	0,841±0,133	0,213	0,658±0,100	0,097
			no	39	0,889±0,170		0,710±0,141	
		TAR actual	si	24	0,845±0,140	0,348	0,662±0,106	0,209
			no	43	0,883±0,165		0,703±0,137	
		Meses exposición		82	R -0,105	0,350	R -0,081	0,467
	DDI	TAR	si	27	0,927±0,126	<b>0,012</b>	0,720±0,101	0,101
			no	40	0,830±0,165		0,667±0,140	
		TAR actual	si	8	0,976±0,109	<b>0,039</b>	0,756±0,130	0,115
			no	59	0,855±0,157		0,679±0,126	
		Meses exposición		82	R 0,321	<b>0,003</b>	R 0,313	<b>0,004</b>
	ABC	TAR	si	25	0,875±0,180	0,812	0,690±0,129	0,923
			no	42	0,865±0,143		0,687±0,128	
		TAR actual	si	13	0,899±0,206	0,443	0,691±0,133	0,933
			no	54	0,862±0,144		0,688±0,128	
		Meses exposición		82	R 0,045	0,685	R 0,126	0,258
	D4T	TAR	si	25	0,876±0,151	0,775	0,694±0,112	0,793
			no	42	0,864±0,161		0,685±0,137	
		TAR actual	si	7	0,736±0,094	0,016	0,603±0,066	0,060
			no	60	0,885±0,156		0,698±0,130	
		Meses exposición		82	R 0,029	0,796	0,092	0,413
	DDC	TAR	si	7	0,904±0,187	0,542	0,709±0,118	0,651
			no	60	0,865±0,154		0,686±0,129	
		TAR actual	si	0	-	-	-	-
			no	0	-		-	
		Meses exposición		82	R 0,074	0,509	R 0,104	0,352
Inhibidores de entrada y fusión	T-20	TAR	si	3	0,970±0,105	0,257	0,747±0,757	0,423
			no	64	0,864±0,158		0,686±0,129	
		TAR actual	si	3	0,970±0,105	0,257	0,747±0,757	0,423
			no	64	0,864±0,158		0,686±0,129	
		Meses exposición		82	R -0,500	0,667	R 0,141	0,207
ITINAN	EFV	TAR	si	50	0,879±0,151	0,371	0,701±0,129	0,176
			no	17	0,839±0,173		0,652±0,120	
		TAR actual	si	31	0,871±0,165	0,932	0,694±0,141	0,727
			no	36	0,867±0,152		0,683±0,117	
		Meses exposición		82	R 0,138	0,215	R 0,225	<b>0,042</b>
	NVP	TAR	si	17	0,863±0,163	0,855	0,672±0,113	0,552
			no	50	0,871±0,156		0,694±0,133	
		TAR actual	si	3	0,883±0,193	0,873	0,665±0,127	0,748
			no	64	0,868±0,157		0,689±0,128	
		Meses exposición		82	R 0,025	0,822	R 0,023	0,837

n					GIM max ACC		GIM medio ACC	
					Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
IP	LPV	TAR	si	28	0,863±0,157	0,781	0,682±0,114	0,714
			no	39	0,874±0,159		0,693±0,137	
		TAR actual	si	22	0,825±0,143	0,112	0,655±0,108	0,140
			no	45	0,890±0,160		0,705±0,134	
		Meses exposición		82	R 0,019	0,865	R 0,078	0,486
	ATV	TAR	si	9	0,931±0,143	0,204	0,717±0,107	0,471
			no	58	0,859±0,158		0,684±0,131	
		TAR actual	si	7	0,931±0,164	0,269	0,723±0,121	0,446
			no	60	0,862±0,156		0,684±0,129	
		Meses exposición		82	R 0,149	0,182	R 0,134	0,231
	SQV	TAR	si	10	0,992±0,121	<b>0,006</b>	0,768±0,107	<b>0,030</b>
			no	57	0,847±0,153		0,674±0,126	
		TAR actual		-	-	-	-	-
		Meses exposición		82	R 0,316	<b>0,004</b>	R 0,299	<b>0,006</b>
		APV	TAR	si	3	1,035±0,035	0,060	0,832±0,103
	no			64	0,861±0,156		0,682±0,125	
	TAR actual			-	-	-	-	-
	Meses exposición			82	R 0,245	<b>0,026</b>	R 0,238	<b>0,031</b>
	FPV	TAR	si	5	0,953±0,141	0,216	0,788±0,148	0,069
			no	62	0,862±0,157		0,680±0,124	
		TAR actual	si	2	0,972±0,102	0,347	0,830±0,042	0,112
			no	65	0,866±0,158		0,684±0,127	
		Meses exposición		82	R 0,171	0,125	R 0,222	<b>0,045</b>
	NFV	TAR	si	8	0,922±0,149	0,313	0,714±0,095	0,544
			no	59	0,862±0,158		0,685±0,132	
		TAR actual		-	-	-	-	-
		Meses exposición		82	R 0,127	0,257	R 0,132	0,236
	IDV	TAR	si	12	0,890±0,145	0,620	0,708±0,111	0,563
			no	55	0,864±0,160		0,684±0,131	
		TAR actual		-	-	-	-	-
		Meses exposición		82	R 0,047	0,676	0,117	0,297
	TPV	TAR	si	4	0,975±0,096	0,165	0,780±0,123	0,140
			no	63	0,862±0,158		0,683±0,127	
		TAR actual	si	3	0,962±0,112	0,299	0,780±0,151	0,206
			no	64	0,865±0,158		0,684±0,126	
		Meses exposición		82	R 0,176	0,114	R 0,190	0,088
	RTV	TAR		0	-	-	-	-
		TAR actual		0	-		-	-
		Meses exposición		-	-	-	-	-
	RTV poten- ciador	TAR	si	31	0,868±0,155	0,951	0,686±0,121	0,885
			no	36	0,870±0,160		0,690±0,134	
		TAR actual	si	33	0,859±0,149	0,624	0,681±0,117	0,659
			no	34	0,878±0,165		0,695±0,139	
	Meses exposición		82	R 0,111	0,322	R 0,161	0,149	
	TMC1 14	TAR	si	1	1,015	0,352	0,780	0,474
			no	66	0,867±0,157		0,687±0,128	
		TAR actual	si	1	1,015	0,352	0,780	0,474
			no	66	0,867±0,157		0,687±0,128	

**ITIAN** (Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos): TDF Tenofovir; AZT zidovudina; 3TC Lamivudina; FTC Emtricitabina; DDI Didanosina; ABC Abacavir; D4T estavudina; DDC Zalcitabina. **Inhibidores de la entrada y la fusión** T20 Enfuvirtida. **ITINAN** (Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos): EFV efavirenz; NVP nevirapina. **IP** (Inhibidores de la proteasa): LPV Lopinavir; ATV atazanavir; SQV Saquinavir; APV Amprenavir; FPV fosamprenavir; NFV nelfinavir; IDV Indinavir; TPV Tipranavir; RTV Ritonavir; RTV potenciado; TMC114 darunavir.

Medidas expresadas como media±desviación estándar. GIM medido en mm. Test estadísticos: P Correlación de Pearson (distribución normal); R Coeficiente de correlación de Spearman (distribución no normal) para variables cuantitativas. T Student para igualdad de medias: correlacionar GIM con variables cualitativas de 2 categorías.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 24. Correlación con grosor de íntima-media máximo (GIM max) y grosor de íntima-media medio (GIM medio) en arteria carótida interna (ACI) de variables de riesgo cardiovascular y metabólicas, variables de infección por VIH, variables asociadas al tratamiento antirretroviral (TAR) y características de placa.**

**24A. Correlación con GIM max y GIM medio en ACI: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas**

	n	GIM max ACI		GIM medio ACI	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
Edad, años	44	P 0,229	0,136	P 0,231	0,132
Tabaco, años/paquete	44	R -0,105	0,498	R -0,176	0,252
Tabaco					
si	28	0,668±0,123	<b>0,019</b>	0,530±0,096	<b>0,013</b>
no	11	0,793±0,179		0,652±0,125	
exfumador	5	0,828±0,209		0,616±0,190	
HTA			0,293		0,101
si	17	0,686±0,154		0,531±0,118	
no	27	0,738±0,162		0,595±0,126	
CT, mg/dL	44	P 0,108	0,486	P 0,157	0,310
CT no HDL, mg/dL	43	P 0,012	0,938	P 0,041	0,795
LDL, mg/dL	43	P 0,088	0,575	P 0,101	0,521
HDL, mg/dL	43	P 0,263	0,088	P 0,326	<b>0,033</b>
TG, mg/dL	44	R -0,252	0,099	R -0,225	0,142
IMC, Kg/m2	44	P 0,284	0,062	P 0,285	0,060
ICC	43	P 0,117	0,455	P 0,087	0,579
Sedentarismo			0,345		0,101
si	22	0,711±0,133		0,551±0,087	
no	16	0,762±0,196		0,616±0,149	
Consumo alcohol	15	R -0,277	0,317	R -0,229	0,412
UBE semana					
si	17	0,772±0,184	0,074	0,616±0,135	0,052
no	27	0,684±0,134		0,541±0,112	
Hipogonadismo			0,940		0,716
si	6	0,722±0,117		0,552±0,086	
no	37	0,716±0,168		0,572±0,133	
Síndrome metabólico			0,862		0,897
si	8	0,709±0,149		0,576±0,129	
no	36	0,720±0,163		0,569±0,126	
Folato, ng/mL	43	R 0,440	<b>0,003</b>	R 0,353	<b>0,020</b>
Vitamina D, ng/mL	43	R 0,026	0,868	R 0,208	0,182
<30 ng/mL	33	0,726±0,173	0,501	0,569±0,132	0,991
≥ a 30 ng/mL	10	0,686±0,115		0,569±0,113	
Glucemia plasmática basal, mg/dL	43	P -0,160	0,305	P -0,060	0,700
HbA1c, %	44	P -0,202	0,206	P -0,112	0,487
Hiper glucemia Basal en Ayunas	44	P -0,062	0,687	P 0,041	0,790
si	14	0,758±0,167	0,258	0,607±0,140	0,191
no	30	0,699±0,155		0,553±0,116	
HOMA-R basal	43	R 0,070	0,655	R 0,148	0,343
HOMA post CIGMA	43	R 0,075	0,634	R 0,071	0,652
Insulinresistencia			0,819		0,810
si	1	0,68		0,60	
no	42	0,718±0,163		0,569±0,128	
Arteriopatía periférica			0,458		0,276
si	2	0,635±0,163		0,475±0,007	
no	42	0,722±0,160		0,575±0,126	
PCR us, mg/dL	41	R 0,095	0,556	R -0,085	0,596
Tratamiento hipotensor	2	0,930±0,212	0,052	0,667±0,032	0,267
no	42	0,708±0,152		0,566±0,126	

	n	GIM max ACI		GIM medio ACI	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
Tratamiento estatinas	4	0,857±0,238	0,065	0,622±0,106	0,389
no	40	0,704±0,146		0,565±0,127	
Escala Framingham (LDL)	40	P -0,182	0,262	P -0,160	0,323
<5%	16	0,747±0,158	0,632	0,596±0,134	0,691
5-9%	18	0,722±0,188		0,571±0,136	
≥10%	6	0,671±0,093		0,545±0,071	
Escala Framingham (col)	40	P -0,173	0,286	P -0,175	0,281
<5%	17	0,736±0,160	0,695	0,590±0,132	0,762
5-9%	17	0,731±0,189		0,576±0,139	
≥10%	6	0,671±0,093		0,545±0,071	

#### 24B. Correlación con GIM max y GIM medio en ACI: variables relacionadas con la infección por VIH

	n	GIM max ACI		GIM medio ACI	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
Evolución-VIH, años	44	R 0,198	0,197	R 0,144	0,350
≤6,6 años	26	0,714±0,189	0,863	0,568±0,148	0,878
>6,7 años	18	0,723±0,105		0,574±0,087	
Estadio CDC	44	R 0,277	0,069	R 0,220	0,152
A	29	0,672±0,131	<b>0,025</b>	0,548±0,119	0,237
B	7	0,820±0,232		0,626±0,162	
C	8	0,793±0,124		0,604±0,105	
Nadir CD4+, cel/mm <sup>3</sup>	44	R -0,091	0,559	R -0,081	0,602
CD4+ actual, cel/mm <sup>3</sup>	44	R 0,035	0,821	R -0,048	0,755
≤468	25	0,702±0,142	0,459	0,575±0,130	0,790
>469	19	0,738±0,181		0,564±0,122	
Carga viral, ARN/mL	43	R -0,159	0,307	R -0,205	0,188
Carga viral indetectable			0,788		0,333
si	33	0,712±0,131		0,580±0,113	
no	10	0,734±0,244		0,535±0,165	
Lipodistrofia			0,270		0,761
si	11	0,764±0,179		0,580±0,110	
no	33	0,702±0,152		0,567±0,131	

Abreviaturas en orden alfabético: ACC, arteria carótida común; Cel, células; CDC Clasificación del Center for diseases classification; CT colesterol total; GIM, grosor de intima media; HBA Hiperglucemia basal en ayunas es la media de 3 determinaciones de glucemia plasmática basal; HbA1c, hemoglobina glicosilada; HDL, colesterol HDL; HOMA-R basal, Homeostasis model assessment of insulin resistance, índice indirecto de resistencia insulínica; HOMA post CIGMA, test de tolerancia intravenosa a glucosa con HOMA, índice indirecto de resistencia insulínica con HOMA-R; HTA, hipertensión arterial; ICC Índice cintura cadera; IMC Índice de masa corporal; IP, inhibidores de la proteasa; ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido; ITINAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido; LDL, colesterol LDL; N, numero de pacientes; PCR us, Proteína C reactiva ultrasensible; TAR, tratamiento antirretroviral; TG, triglicéridos; UBE, Unidad bebida estándar por semana;

Grupos de tratamiento: NN, terapia antirretroviral (TAR) actual basado en 2-3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) más un Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) y que nunca antes hayan recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP); IP, TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un IP potenciado. \*El tiempo de exposición a ITIAN es el sumatorio del tiempo con cada ITIAN.

Medidas expresadas como media±desviación estándar, o mediana[Rango intercuartilico]. GIM medido en mm. Test estadísticos: P Correlación de Pearson (distribución normal); R Coeficiente de correlación de Spearman (distribución no normal) para variables cuantitativas. T Student para igualdad de medias: correlacionar GIM con variables cualitativas de 2 categorías. Para variables cualitativas de 3 o más categorías: ANOVA de un factor.

#### 24C. Correlación con GIM max y GIM medio en ACI: variables en relación al tratamiento antirretroviral

	n	GIM max ACI		GIM medio ACI	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
<b>Grupo Tratamiento</b>			0,751		0,582
Naïve	10	0,723±0,234	NN-naïve 0,978	0,538±0,165	NN-naïve 0,949
NN	16	0,694±0,108	IP-NN 0,744	0,567±0,109	IP-NN 0,913
IP	18	0,736±0,155	IP-naïve 0,998	0,591±0,117	IP-naïve 0,775
<b>Tiempo de exposición, meses</b>					
TAR total, continua	44	R 0,173	0,262	R 0,228	0,137
TAR total, tertiles			0,779		0,425
≤24 meses	18	0,697±0,184		0,540±0,130	
25-70 meses	14	0,735±0,163		0,595±0,147	
>71 meses	12	0,718±0,159		0,586±0,084	
<b>Tiempo exposición, meses</b>	44				
TAR actual		R 0,154	0,318	R 0,200	0,193
ITINAN		R 0,112	0,468	R 0,116	0,455
ITIAN*		R 0,119	0,441	R 0,209	0,173
IP		R 0,187	0,225	R 0,182	0,236

#### 24D. Correlación con GIM max y GIM medio en ACI: presencia de placa y sus características

	n	GIM max ACI		GIM medio ACI	
		Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
Número de placas por paciente	44	R 0,169	0,641	R -0,428	0,217
Longitud placa (mm)	10				
Placa peor		R 0,244	0,497	R -0,305	0,392
total		R 0,298	0,403	R -0,304	0,393
Grosor placa (mm)	10				
Placa peor		R -0,040	0,913	R -0,268	0,454
Total		R 0,024	0,947	R -0,426	0,220
Area placa (cm2)	10				
Placa peor		R 0,134	0,712	R -0,418	0,230
total		R 0,159	0,662	R -0,454	0,187
Presencia de placa					
si	10	0,740±0,104	0,620	0,616±0,107	0,193
no	34	0,711±0,173		0,557±0,129	
Plaque score					
0-1	41	0,715±0,165	0,639	0,570±0,129	0,985
vs >1	3	0,760±0,017		0,572±0,084	
Plaque score	44	R 0,219	0,153	R 0,241	0,115

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 25. Correlación del tipo y tiempo de tiempo de tratamiento antirretroviral (TAR) con el grosor de íntima-media (GIM) en arteria carótida interna (ACI)**

				n	GIM max ACI		GIM medio ACI	
					Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
ITIAN	TDF	TAR	si	20	0,668±0,079	<b>0,028</b>	0,554±0,078	0,153
			no	14	0,784±0,168		0,617±0,144	
		TAR actual	si	16	0,674±0,776	0,077	0,558±0,083	0,299
			no	18	0,753±0,163		0,599±0,133	
		Meses exposición		44	R -0,137	0,374	R -0,029	0,853
	AZT	TAR	si	20	0,731±0,150	0,436	0,587±0,117	0,659
			no	14	0,694±0,109		0,569±0,109	
		TAR actual	si	6	0,780±0,120	0,205	0,577±0,098	0,959
			no	28	0,702±0,136		0,580±0,117	
		Meses exposición		44	R 0,156	0,312	R 0,202	0,189
	3TC	TAR	si	25	0,733±0,148	0,219	0,586±0,121	0,595
			no	9	0,668±0,073		0,562±0,090	
		TAR actual	si	17	0,761±0,165	<b>0,055</b>	0,605±0,134	0,200
			no	17	0,671±0,076		0,555±0,082	
		Meses exposición		44	R 0,234	0,127	R 0,201	0,191
	FTC	TAR	si	13	0,683±0,070	0,191	0,568±0,083	0,643
			no	21	0,737±0,160		0,587±0,129	
		TAR actual	si	22	0,683±0,074	0,204	0,567±0,087	0,625
			no	12	0,734±0,157		0,586±0,126	
		Meses exposición		44	R -0,011	0,942	R 0,071	0,649
	DDI	TAR	si	14	0,727±0,121	0,707	0,580±0,089	0,998
			no	20	0,709±0,146		0,580±0,129	
		TAR actual	si	4	0,662±0,132	0,404	0,540±0,101	0,461
			no	30	0,723±0,135		0,585±0,114	
		Meses exposición		44	R 0,072	0,644	R 0,071	0,647
	ABC	TAR	si	14	0,712±0,150	0,886	0,584±0,141	0,834
			no	10	0,719±0,127		0,576±0,091	
		TAR actual	si	8	0,758±0,180	0,321	0,629±0,155	0,162
			no	26	0,703±0,119		0,565±0,095	
		Meses exposición		44	R -0,017	0,911	R 0,023	0,884
	D4T	TAR	si	10	0,723±0,162	0,841	0,595±0,105	0,617
			no	24	0,713±0,125		0,573±0,117	
		TAR actual	si	3	0,700±0,238	0,831	0,567±0,159	0,837
			no	31	0,718±0,127		0,581±0,111	
		Meses exposición		44	R 0,006	0,967	R 0,148	0,337
	DDC	TAR	si	2	0,620±0,014	0,305	0,590±0,155	0,896
			no	32	0,722±0,136		0,579±0,113	
		TAR actual	si	0	-	-	-	-
			no	0	-	-	-	-
		Meses exposición		44	R 0,186	0,228	R 0,046	0,766
Inhibidores de entrada y fusión	T-20	TAR	si	1	0,780	0,636	0,645	0,546
			no	33	0,714±0,136		0,578±0,113	
		TAR actual	si	1	0,780	0,636	0,645	0,546
			no	33	0,714±0,136		0,578±0,113	
		Meses exposición		44	R 0,150	0,330	R 0,144	0,350
ITINAN	EFV	TAR	si	24	0,700±0,105	0,284	0,564±0,095	0,211
			no	10	0,755±0,190		0,617±0,145	
		TAR actual	si	16	0,694±0,108	0,375	0,567±0,109	0,559
			no	18	0,736±0,155		0,591±0,117	
		Meses exposición		44	R 0,082	0,598	R 0,058	0,711
	NVP	TAR	si	9	0,694±0,120	0,570	0,581±0,094	0,979
			no	25	0,724±0,141		0,579±0,120	
		TAR actual	si	0	-	-	-	-
			no	0	-	-	-	-
		Meses exposición		44	R -0,008	0,957	R 0,103	0,504



				n	GIM max ACI		GIM medio ACI	
					Media/correlación	P valor	Media/correlación	P valor
IP	LPV	TAR	si	15	0,742±0,167	0,328	0,580±0,125	0,989
			no	19	0,696±0,102		0,579±0,105	
		TAR actual	si	11	0,700±0,120	0,645	0,562±0,092	0,541
			no	23	0,724±0,143		0,588±0,122	
		Meses exposición		44	R 0,116	0,454	R 0,048	0,759
	ATV	TAR	si	7	0,800±0,196	0,063	0,635±0,145	0,147
			no	27	0,694±0,108		0,565±0,101	
		TAR actual	si	6	0,793±0,214	0,339	0,633±0,159	0,203
			no	28	0,700±0,110		0,568±0,100	
		Meses exposición		44	R 0,191	0,214	R 0,216	0,160
	SQV	TAR	si	3	0,817±0,091	0,180	0,585±0,091	0,934
			no	31	0,706±0,135		0,579±0,116	
		TAR actual		0	-	-	-	-
		Meses exposición		44	R 0,268	0,078	R 0,067	0,665
	APV	TAR	si	1	0,920	0,126	0,630	0,657
			no	33	0,710±0,132		0,578±0,114	
		TAR actual		0	-	-	-	-
		Meses exposición		44	R 0,210	0,170	R 0,114	0,461
	FPV	TAR		0	-	-	-	-
		TAR actual		0	-	-	-	-
		Meses exposición		44	-	-	-	-
	NFV	TAR	si	2	0,835±0,120	0,203	0,635±0,007	0,483
			no	32	0,709±0,134		0,576±0,115	
		TAR actual		0	-	-	-	-
		Meses exposición		44	R 0,217	0,156	R 0,172	0,264
	IDV	TAR	si	4	0,770±0,119	0,403	0,591±0,065	0,831
			no	30	0,709±0,137		0,578±0,118	
		TAR actual		0	-	-	-	-
		Meses exposición		44	R 0,173	0,260	R 0,113	0,464
	TPV	TAR	si	1	0,780	0,638	0,645	0,564
			no	33	0,714±0,136		0,577±0,114	
		TAR actual	si	1	0,780	0,638	0,645	0,564
			no	33	0,714±0,136		0,578±0,114	
		Meses exposición		44	R 0,150	0,330	R 0,144	0,350
	RTV	TAR		0	-	-	-	-
		TAR actual		0	-	-	-	-
		Meses exposición			-	-	-	-
	RTV potenciador	TAR	si	17	0,738±0,159	0,360	0,591±0,121	0,571
			no	17	0,695±0,105		0,568±0,106	
		TAR actual	si	18	0,736±0,155	0,375	0,591±0,117	0,559
			no	16	0,694±0,108		0,567±0,109	
		Meses exposición		44	R 0,169	0,274	R 0,169	0,272
	TMC114	TAR		0	-	-	-	-
		TAR actual		0	-	-	-	-
		Meses exposición			-	-	-	-

ITIAN (Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos): TDF Tenofovir; AZT zidovudina; 3TC Lamivudina; FTC Emtricitabina; DDI Didanosina; ABC Abacavir; D4T estavudina; DDC Zalcitabina.

Inhibidores de la entrada y la fusión T20 Enfuvirtida.

ITINAN (Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos): EFV efavirenz; NVP nevirapina.

IP (Inhibidores de la proteasa): LPV Lopinavir; ATV atazanavir; SQV Saquinavir; APV Amprenavir; FPV fosamprenavir; NFV nelfinavir; IDV Indinavir; TPV Tipranavir; RTV Ritonavir; RTV potenciado; TMC114 darunavir.

Medidas expresadas como media±desviación estándar. GIM medido en mm. Test estadísticos: P Correlación de Pearson (distribución normal); R Coeficiente de correlación de Spearman (distribución no normal) para variables cuantitativas. T Student para igualdad de medias: correlacionar GIM con variables cualitativas de 2 categorías.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 26. Valores de grosor de íntima-media (GIM) en arteria carótida derecha, en arteria carótida izquierda y valor de GIM bilateral media de ambas arterias carótidas en los tres segmentos explorados (arteria carótida común, bifurcación y arteria carótida interna): Comparación grupo en tratamiento antirretroviral (TAR) versus grupo *naïve***

		Derecha	p	Izquierda	p	Bilateral	p
ACC (n 93)	GIM máximo		0,426		<0,001		0,091
	TAR	0,779±0,170		0,782±0,145		0,776±0,142	
	<i>naïve</i>	0,734±0,122		0,691±0,068		0,712±0,087	
	GIM medio		0,194		0,004		0,026
	TAR	0,624±0,126		0,635±0,113		0,629±0,109	
	<i>naïve</i>	0,580±0,093		0,549±0,062		0,565±0,072	
Bifurcación (n 69)	GIM máximo		0,936		0,040		0,271
	TAR	0,872±0,170		0,882±0,162		0,872±0,152	
	<i>naïve</i>	0,867±0,221		0,774±0,113		0,823±0,163	
	GIM medio		0,302		0,003		0,032
	TAR	0,682±0,126		0,706±0,129		0,677±0,113	
	<i>naïve</i>	0,640±0,185		0,579±0,081		0,604±0,133	
ACI (n 28)	GIM máximo		0,741		0,223		0,939
	TAR	0,738±0,153		0,700±0,140		0,718±0,138	
	<i>naïve</i>	0,780±0,287		0,616±0,109		0,723±0,234	
	GIM medio		0,504		0,207		0,493
	TAR	0,604±0,128		0,557±0,109		0,569±0,106	
	<i>naïve</i>	0,560±0,196		0,486±0,118		0,538±0,165	

Abreviaturas: GIM grosor íntima-media; ACC, arteria carótida común; Bifurcación, bifurcación carotídea; ACI, arteria carótida interna. Medidas expresadas como media±desviación estándar. GIM medido en mm. Test estadísticos: T Student para igualdad de medias: correlacionar GIM con variables cualitativas de 2 categorías.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 27. Valores de grosor de íntima-media (GIM) en arteria carótida derecha, en arteria carótida izquierda y valor de GIM bilateral media de ambas arterias carótidas en los tres segmentos explorados (arteria carótida común, bifurcación y arteria carótida interna): en los tres grupos de tratamiento: *naïve*, grupo no nucleósido (NN) y grupo inhibidores de la proteasa (IP)**

		Derecha	p	Izquierda	p	Bilateral	p
ACC	GIM máximo		0,558		<b>0,023</b>		0,127
	<i>Naïve</i>	0,734±0,122		0,691±0,068	<i>Naïve</i> -NN 0,279	0,712±0,087	
	NN	0,755±0,153		0,760±0,108	<b>Naïve-IP 0,020</b>	0,758±0,114	
	IP	0,783±0,185		0,802±0,171	NN-IP 0,510	0,792±0,164	
	GIM medio		0,144		<b>0,010</b>		<b>0,032</b>
	<i>Naïve</i>	0,580±0,093		0,549±0,062	<i>Naïve</i> -NN 0,079	0,565±0,072	<i>Naïve</i> -NN 0,395
	NN	0,602±0,101		0,621±0,076	<b>Naïve-IP 0,007</b>	0,612±0,077	<b>Naïve-IP 0,030</b>
	IP	0,643±0,144		0,647±0,139	NN-IP 0,854	0,645±0,132	NN-IP 0,476
BIF	GIM máximo		0,941		0,109		0,539
	<i>Naïve</i>	0,867±0,221		0,774±0,113		0,823±0,163	
	NN	0,863±0,160		0,893±0,175		0,875±0,153	
	IP	0,879±0,180		0,870±0,150		0,868±0,152	
	GIM medio		0,505		<b>0,011</b>		0,101
	<i>Naïve</i>	0,640±0,185		0,579±0,081	<b>Naïve</b> -NN <b>0,010</b>	0,604±0,133	
	NN	0,671±0,118		0,716±0,134	<b>Naïve-IP 0,035</b>	0,675±0,112	
	IP	0,692±0,133		0,696±0,126	NN-IP 1	0,680±0,116	
ACI	GIM máximo		0,288		0,476		0,690
	<i>Naïve</i>	0,780±0,287		0,616±0,109		0,723±0,234	
	NN	0,682±0,098		0,694±0,125		0,692±0,112	
	IP	0,794±0,180		0,705±0,157		0,742±0,157	
	GIM medio		0,477		0,399		0,605
	<i>Naïve</i>	0,560±0,196		0,486±0,118		0,538±0,165	
	NN	0,574±0,119		0,543±0,098		0,552±0,093	
	IP	0,634±0,135		0,568±0,120		0,584±0,118	

Abreviaturas: GIM, grosor íntima-media; ACC, arteria carótida común; BIF, bifurcación carotídea; ACI, arteria carótida interna; NN, terapia antirretroviral (TAR) actual basado en 2-3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) más un Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) y que nunca antes hayan recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP); IP, TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un IP potenciado

Medidas expresadas como media±desviación estándar. GIM medido en mm. Test estadísticos: ANOVA.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 28. Correlación con presencia de placa carotídea de variables de riesgo cardiovascular y metabólicas, variables de infección por VIH, variables asociadas al tratamiento antirretroviral y relación con el grosor de íntima-media carotídeo**

**28A. Correlación con presencia de placa carotídea: variables de riesgo cardiovascular y metabólicas**

	n	Placa carotídea	No placa	P valor
		Media, Mediana, n(%)	Media, Mediana, n(%)	
Edad, años	93	46,96±6,83	40,51±7,99	<b>0,001</b>
Tabaco, años/paquete	93	24[9-40]	10[0-25]	<b>0,016</b>
Tabaco	93			0,264
si		16(64)	41(60,3)	
no		4(16)	20(29,4)	
exfumador		5(20)	7(10,3)	
HTA	93			0,351
si		13(52)	28(41,2)	
no		12(48)	40(58,8)	
CT, mg/dL	92	189,80±24,41	187,58±45,87	0,766
CT no HDL, mg/dL	89	142,71±23,04	136,95±43,92	0,426
LDL, mg/dL	89	126,13±30,49	126,28±42,50	0,985
HDL, mg/dL	89	45,17±11,13	50,54±15,20	0,118
TG, mg/dL	89	181[139,5-252]	137[90-182]	<b>0,033</b>
IMC, Kg/m2	89	25,17±3,93	24,60±3,12	0,477
ICC	91	0,98±0,09	0,94±0,06	<b>0,041</b>
Sedentarismo	83			<b>0,014</b>
si		18 (78,3)	29(64,4)	
no		5 (21,7)	16(35,5)	
Consumo alcohol	93			
UBE semana		7,50[2,25-15,5]	7[3-12]	0,623
si		12(48)	28(41,2)	0,556
no		13(52)	40(58,8)	
Hipogonadismo	89			0,293
si		5(20,8)	7(10,8)	
no		19(79,2)	58(89,2)	
Síndrome metabólico	93			<b>0,025</b>
si		10(40)	12(17,7)	
no		15(60)	56(82,3)	
Vitamina D, ng/mL	88	17[12,8-22,5]	20[13,3-29,5]	0,247
<30 ng/mL		22 (91,7)	49 (76,6)	0,138
≥ a 30 ng/mL		2 (8,3)	15 (23,4)	
Glucemia plasmática basal, mg/dL	89	97,79±9,73	94,20±10	0,134
HbA1c, %	87	4,59±0,55	4,44±0,39	0,153
Hiper glucemia Basal en Ayunas	92			0,155
si		11(44)	19(28,4)	
no		14(56)	48(71,6)	
HOMA-R basal	89	2,01[1,69-3,01]	1,74[1,15-2,47]	0,062
HOMA post CIGMA	89	15[9,94-25,95]	9,07[4,94-16,59]	<b>0,030</b>
Insulinresistencia	89			0,698
si		3(12,5)	6(9,2)	
no		21(87,5)	59(90,7)	
Arteriopatía periférica	93			0,468
si		1(4)	1(1,5)	
no		24(96)	67(98,5)	
PCR us, mg/dL	86	0,35[0,10-0,73]	0,25[0,14-0,44]	0,252
Tratamiento con fibratos	93	1(4)	1 (1,5)	0,468
no		24 (96)	67 (98,5)	
Tratamiento hipotensor	93	3(12)	1(1,5)	0,058
no		22(88)	67(98,5)	

Arteriosclerosis carotídea subclínica en pacientes con infección por VIH:  
Relación con el tratamiento antirretroviral

	n	Placa carotídea	No placa	P valor
		Media, Mediana, n(%)	Media, Mediana, n(%)	
Tratamiento estatinas	93	2 (8)	5 (7,3)	1
no		23 (92)	63 (92,7)	
Antiagregación	93	1 (4)	0	0,269
no		24 (88)	68 (100)	
Escala Framingham (LDL)	85	9,04±4,20	5,67±3,29	<0,001
<5%		3(12,5)	27(44,3)	0,002
5-9%		12(50)	28(45,9)	
≥10%		9(37,5)	6(9,8)	
Escala Framingham (col)	85	8,42±3,89	5,47±3,50	0,001
<5%		2(8,3)	29(47,5)	<0,001
5-9%		12(50)	24(39,3)	
≥10%		10(41,7)	8(13,1)	

28B. Correlación con presencia de placa carotídea: variables relacionadas con la infección por VIH

	n	Placa carotídea	No placa	P valor
		Media, Mediana, n(%)	Media, Mediana, n(%)	
Evolución-VIH, años	93	11,90[6,3-14,6]	5,50[2,07-10,52]	0,002
≤6,6 años		7(28)	40(61,5)	0,008
>6,7 años		18(72)	28(38,5)	
Estadio CDC	93			0,906
A		15(60)	41(60,3)	
B		6(24)	14(20,6)	
C		4(16)	13(19,1)	
Nadir CD4+, cel/mm <sup>3</sup>	93	195[71-273,5]	208[137,5-301,5]	0,327
≤206		13(52)	34(50)	0,864
>207		12(48)	34(50)	
CD4+ actual, cel/mm <sup>3</sup>	92	502[377-677]	462[355-718]	0,802
≤468		11(44)	36(53,7)	0,406
>469		14(56)	31(46,3)	
Carga viral, ARN/mL	93	39[39-39]	39[39-151]	0,300
Carga viral indetectable	91			0,396
si		20(80)	47(71,2)	
no		5(20)	19(28,8)	
Lipodistrofia	91			0,240
si		10(40)	18(27,3)	
no		15(60)	48(72,7)	

## 28C. Correlación con presencia de placa carotídea: variables en relación al TAR

	n	Placa (n 25)	No placa (n 68)	P valor
		Media, Mediana, n(%)	Media, Mediana, n(%)	
<b>Grupo Tratamiento</b>	93			0,060
Naïve		1(4)	15(22,1)	OR 1
TAR		24(96)	53(77,9)	OR 6,8(0,8-54,4)
<b>Subgrupos de tratamiento</b>				<b>0,033</b>
Naïve		1(4)	15(22)	OR 1
NN		9(36)	28(41,2)	OR 4,8(0,6-41,8)
IP		15(60)	25(36,8)	OR 9(1,1-75,2)
<b>Tiempo de exposición, meses</b>				
TAR total, continua	77	78[50,5-114,5]	36[10,2-70,5]	<b>0,001</b>
TAR total, tertiles				<b>0,001</b>
≤24meses		2(6,5)	29(93,5)	OR 1
25-70 meses		9(29)	22(71)	OR 5,9 (1,2-30,2)
>71 meses		14(45,2)	17(54,8)	OR 11,9 (2,4-59)
<b>Tiempo exposición, meses</b>				
TAR actual	77	30[14-40,5]	15[6,2-26,5]	<b>0,009</b>
ITINAN	66	38[13-60,5]	10,5[0-34]	<b>0,006</b>
ITIAN*	77	147[100,5-237]	67[21-150,5]	<b>&lt;0,001</b>
IP	40	32[0-77]	0[0-18]	<b>0,013</b>

## 28D. Correlación con presencia de placa carotídea: relación de la presencia de placa carotídea con el grosor de íntima media

	n	Placa	No placa	P valor
<b>GIM max ACC bilateral, mm</b>	93 (25/68)	0,869±0,155	0,726±0,106	<b>&lt;0,001</b>
<b>GIM medio ACC bilateral, mm</b>	93 (25/68)	0,698±0,113	0,589±0,088	<b>&lt;0,001</b>
<b>GIM max BIF bilateral, mm</b>	79 (21/58)	0,936±0,147	0,836±0,149	<b>0,010</b>
<b>GIM medio BIF bilateral, mm</b>	79 (21/58)	0,719±0,100	0,644±0,121	<b>0,013</b>
<b>GIM max ACI bilateral, mm</b>	42 (8/34)	0,755±0,110	0,711±0,173	0,499
<b>GIM medio ACI bilateral, mm</b>	42 (8/34)	0,582±0,087	0,557±0,129	0,597

Abreviaturas en orden alfabético: ACC, arteria carótida común; Cel, células; CDC Clasificación del Center for diseases classification; CT colesterol total; GIM, grosor de íntima media; HBA Hiperglucemia basal en ayunas es la media de 3 determinaciones de glucemia plasmática basal; HbA1c, hemoglobina glicosilada; HDL, colesterol HDL; HOMA-R basal, Homeostasis model assessment of insulin resistance, índice indirecto de resistencia insulínica; HOMA post CIGMA, test de tolerancia intravenosa a glucosa con HOMA, índice indirecto de resistencia insulínica con HOMA-R; HTA, hipertensión arterial; ICC Índice cintura cadera; IMC Índice de masa corporal; IP, inhibidores de la proteasa; ITIAN, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido; ITINAN, Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido; LDL, colesterol LDL; N, numero de pacientes; PCR us, Proteína C reactiva ultrasensible; TAR, tratamiento antirretroviral; TG, triglicéridos; UBE, Unidad bebida estándar por semana;

Grupos de tratamiento: NN, terapia antirretroviral (TAR) actual basado en 2-3 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN) más un Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINAN) y que nunca antes hayan recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP); IP, TAR actual basado en 2-3 ITIAN más un IP potenciado. \*El tiempo de exposición a ITIAN es el sumatorio del tiempo con cada ITIAN.

Medidas expresadas como n (%), media± desviación estándar, o mediana[Rango intercuartílico]. % de columna. GIM medido en mm.

Test estadísticos: Chi cuadrado para comparación de variables cualitativas de dos categorías, con el estadístico de Fisher si la frecuencia esperada es menor a 5. Razón de verosimilitudes para variables de más de dos categorías. T Student para igualdad de medias. Para variables cualitativas de más de 3 categorías: ANOVA de un factor.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 29. Correlación del tipo y tiempo de tratamiento antirretroviral con presencia de placa carotídea**

				n	Placa N(%)	No placa N(%)	P valor
ITIAN	TDF	TAR	si	46	16(34,8)	30(65,2)	0,404
			no	31	8(25,8)	23(74,2)	
		TAR actual	si	38	14(36,8)	24(63,2)	0,289
			no	39	10(25,6)	29(74,4)	
		Meses exposición		93	17[0-44]	0[0-18]	<b>0,027</b>
	AZT	TAR	si	53	19(35,8)	34(64,2)	0,188
			no	24	5(20,8)	19(79,2)	
		TAR actual	si	18	7(38,9)	11(61,1)	0,419
			no	59	17(28,8)	42(71,2)	
		Meses exposición		93	34[1,5-53]	1,5[0-39,5]	<b>0,037</b>
	3TC	TAR	si	60	19(31,7)	41(68,3)	0,859
			no	17	5(29,4)	12(70,6)	
		TAR actual	si	36	11(30,6)	25(69,4)	0,913
			no	41	13(31,7)	28(68,3)	
		Meses exposición		93	36[4,5-59,5]	16,5[0-49]	0,167
	FTC	TAR	si	29	6(20,7)	23(79,3)	0,123
			no	48	18(37,5)	30(62,5)	
		TAR actual	si	24	5(20,8)	19(64,2)	0,188
			no	53	19(35,8)	34(64,2)	
		Meses exposición		93	0[0-4,5]	0[0-12]	0,486
	DDI	TAR	si	32	16(50)	16(50)	<b>0,003</b>
			no	45	8(17,8)	37(82,2)	
		TAR actual	si	9	2(22,2)	7(77,8)	0,712
			no	68	22(32,4)	46(67,6)	
		Meses exposición		93	24[0-47,5]	0[0-0]	<b>&lt;0,001</b>
	ABC	TAR	si	32	12(37,5)	20(62,5)	0,312
			no	45	12(26,7)	33(73,3)	
		TAR actual	si	15	6(40)	9(60)	0,535
			no	62	18(29)	44(71)	
		Meses exposición		93	0[0-19,5]	0[0-3,5]	0,058
	D4T	TAR	si	29	13(44,8)	16(55,2)	<b>0,044</b>
			no	48	11(22,9)	37(77,1)	
		TAR actual	si	9	4(44,4)	5(55,6)	0,448
			no	68	20(29,4)	48(70,6)	
		Meses exposición		93	1[0-38,5]	0[0-0]	<b>0,004</b>
	DDC	TAR	si	8	3(37,5)	5(62,5)	0,699
			no	69	21(30,4)	48(69,6)	
		TAR actual		-	-	-	-
		Meses exposición		93	0[0-0]	0[0-0]	0,510
Inhibidores de entrada y fusión	T-20	TAR	si	3	2(66,7)	1(33,3)	0,228
			no	74	22(29,7)	52(70,3)	
		TAR actual	si	3	2(66,7)	1(33,3)	0,228
			no	74	22(29,7)	52(70,3)	
		Meses exposición		93	0[0-0]	0[0-0]	0,116
ITINAN	EFV	TAR	si	57	18(31,6)	39(68,4)	0,896
			no	20	6(30)	14(70)	
		TAR actual	si	34	8(23,5)	26(76,5)	0,198
			no	43	16(37,2)	27(62,8)	
		Meses exposición		93	22[0-44,5]	8,5[0-27,7]	0,115
	NVP	TAR	si	21	8(38,1)	13(61,9)	0,422
			no	56	16(28,6)	40(71,4)	
		TAR actual	si	3	1(33,3)	2(66,7)	1
			no	74	23(31,1)	51(68,9)	
		Meses exposición		93	0[0-6]	0[0-0]	0,133

				n	Placa N(%)	No placa N(%)	P valor
IP	LPV	TAR	si	34	13(38,2)	21(61,8)	0,234
			no	43	11(25,6)	32(74,4)	
		TAR actual	si	25	6(24)	19(76)	0,346
			no	52	18(34,6)	34(65,4)	
		Meses exposición		93	3[0-29]	0[0-8,5]	0,080
	ATV	TAR	si	13	7(53,8)	6(46,2)	0,097
			no	64	17(26,6)	47(73,4)	
		TAR actual	si	10	6(60)	4(40)	0,062
			no	67	18(26,9)	49(73,1)	
		Meses exposición		93	0[0-15]	0[0-0]	<b>0,013</b>
	SQV	TAR	si	12	6(50)	6(50)	0,175
			no	65	18(27,7)	47(72,3)	
		TAR actual		-	-	-	-
		Meses exposición		93	0[0-6]	0[0-0]	<b>0,045</b>
	APV	TAR	si	3	2(66,7)	1(33,3)	0,228
			no	74	22(29,7)	52(70,3)	
		TAR actual		-	-	-	-
		Meses exposición		93	0[0-0]	0[0-0]	0,110
	FPV	TAR	si	6	2(33,3)	4(66,7)	1
			no	71	22(31)	49(69)	
		TAR actual	si	3	1(33,3)	2(66,7)	0,680
			no	74	23(31,1)	51(68,9)	
		Meses exposición		93	0[0-0]	0[0-0]	0,707
	NFV	TAR	si	11	5(45,5)	6(54,5)	0,303
			no	66	19(28,8)	47(71,2)	
		TAR actual		-	-	-	-
		Meses exposición		93	0[0-0]	0[0-0]	0,174
	IDV	TAR	si	15	8(53,3)	7(46,7)	0,061
			no	62	16(25,8)	46(74,2)	
		TAR actual		-	-	-	-
		Meses exposición		93	0[0-16,5]	0[0-0]	<b>0,014</b>
	TPV	TAR	si	4	3(75)	1(25)	0,087
			no	73	21(28,8)	52(71,2)	
		TAR actual	si	3	2(66,7)	1(33,3)	0,228
			no	74	22(29,7)	52(70,3)	
		Meses exposición		93	0[0-0]	0[0-0]	<b>0,028</b>
	RTV	TAR	si	2	0(0)	2(100)	1
			no	75	24(32)	51(68)	
		TAR actual		-	-	-	-
		Meses exposición		93	0[0-0]	0[0-0]	0,389
	RTV poten- ciador	TAR	si	38	15(39,5)	23(60,5)	0,120
			no	39	9(23,1)	30(76,9)	
		TAR actual	si	40	15(37,5)	25(62,5)	0,212
			no	37	9(24,3)	28(75,7)	
		Meses exposición		93	32[0-52]	0[0-17,5]	<b>0,006</b>
	TMC1 14	TAR	si	1	1(100)	0(0)	0,312
			no	76	23(30,3)	53(69,7)	
		TAR actual	si	1	1(100)	0(0)	0,312
			no	76	23(30,3)	53(69,7)	

Valores expresados como n(%fila). ITIAN (Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos): TDF Tenofovir; AZT zidovudina; 3TC Lamivudina; FTC Emtricitabina; DDI Didanosina; ABC Abacavir; D4T estavudina; DDC Zalcitabina. Inhibidores de la entrada y la fusión T20 Enfuvirtida. ITINAN (Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos): EFV efavirenz; NVP nevirapina. IP (Inhibidores de la proteasa): LPV Lopinavir; ATV atazanavir; SQV Saquinavir; APV Amprenavir; FPV fosamprenavir; NFV nelfinavir; IDV Indinavir; TPV Tipranavir; RTV Ritonavir; RTV potenciado; TMC114 darunavir.

Test estadísticos: Chi cuadrado para comparación de variables cualitativas de dos categorías, con el estadístico de Fisher si la frecuencia esperada es menor a 5. Para variables cuantitativas de distribución no normal: Prueba de suma de rangos (U de Mann-Whitney).

Fuente: elaboración propia.



**Tabla 30. Presencia de placa y sus características en arteria carótida: Comparación entre pacientes en tratamiento antirretroviral y pacientes *naïve***

	TAR	<i>Naïve</i>	p
<b>Presencia de placa (n)</b>			0,060
si	24(31,2%)	1(6,3%)	
no	53(68,8%)	15(93,8%)	
<b>Numero de placas por paciente</b>	2[1-2]	1[1-1]	0,315
mínimo	1	1	
máximo	4	1	
<b>Longitud placa (mm)</b>			
placa peor	11,8[7,82-17,27]	4,4[4,4-4,4]	0,131
total	19,15[7,82-28,35]	4,4[4,4-4,4]	0,132
<b>Grosor placa (mm)</b>			
placa peor	2,2[1,65-2,39]	1,22[1,22-1,22]	0,126
total	3,13[1,82-4,95]	1,22[1,22-1,22]	0,212
<b>Área placa (cm2)</b>			
placa peor	0,17[0,92-0,32]	0,05[0,05-0,05]	0,187
total	0,26[0,09-0,49]	0,05[0,05-0,05]	0,240
<b>Plaque score</b>			0,150
0	53(68,8%)	15(93,8%)	
1	11(14,3%)	1(6,3%)	
2	9(11,7%)	0	
3	1(1,3%)	0	
4	3(3,9%)	0	
<b>Tipo ecogénico (placa peor)</b>			0,592
Tipo I	1(4,2%)	0	
Tipo II	9(37,5%)	0	
Tipo III	14(58,3%)	1(100%)	
<b>Localización de las placas</b>			
≥ 1 placa en ACC	4(16,7%)	0	1
≥ 1 placa en BIFURCACION	17(70,8%)	1(100%)	1
≥ 1 placa en ACI	11(45,8%)	0	1

Valores expresados como frecuencia (porcentaje); mediana[rango intercuartílico]. Abreviaturas: ACC: arteria carótida común; BIFURCACION: bifurcación carotídea; ACI: arteria carótida interna.

Test estadísticos: Chi cuadrado para comparación de variables cualitativas de dos categorías, con el estadístico de Fisher si la frecuencia esperada es menor a 5. Razón de verosimilitudes para variables de mas de dos categorías. U Mann Whitney para variables cuantitativas de distribución no normal.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 31. Presencia de placa y sus características en arteria carótida: Comparación entre los tres grupos de tratamiento: *naïve*, grupo no nucleósido (NN) y grupo de inhibidores de la proteasa (IP)**

	n	<i>Naïve</i> (n=16)	NN (n=37)	IP (n=40)	P valor
<b>Numero de placas por paciente</b>	25	1[1-1]	2[1-2]	2[1-2]	0,589
<b>Longitud placa (mm)</b>	25				
placa peor		4,4[4,4-4,4]	10[7,6-15,9]	12,6[7,8-17,4]	0,287
total		4,4[4,4-4,4]	22,1[7,6-28,2]	17,70[7,8-29]	0,305
<b>Grosor placa (mm)</b>	25				
placa peor		1,22[1,22-1,22]	2,2[1,5-2,32]	2,2[1,8-2,9]	0,282
total		1,22[1,22-1,22]	2,9[1,8-4,15]	3,37[1,8-5,6]	0,296
<b>Área placa (cm<sup>2</sup>)</b>	25				
placa peor		0,05[0,05-0,05]	0,14[0,08-0,21]	0,2[0,1-0,33]	0,267
total		0,05[0,05-0,05]	0,25[0,08-0,34]	0,28[0,09-0,53]	0,405
<b>Presencia de placa</b>					<b>0,033</b>
si	25	1(6,2)	9(24,3)	15(37,5)	<i>Naïve</i> -NN 0,250
no	68	15(93,8)	28(75,7)	25(62,5)	<b>Naïve-IP 0,023</b>
					NN-IP 0,212
<b>Plaque score</b>	93				0,052
0-1		16(100)	32(86,5)	32(80)	
vs >1		0	5(13,5)	8(20)	
<b>Tipo ecogénico (placa peor)</b>	25				0,425
Tipo I		0	0(0)	1(6,7)	
Tipo II		0	2(22,2)	7(46,7)	
Tipo III		1(100)	7(77,8)	7(46,7)	
<b>Localización de las placas</b>	25				
≥ 1 placa en ACC		0(0)	1(11,1)	3(20)	0,707
≥ 1 placa en BIFURCACION		1(100)	7(77,8)	10(66,7)	0,601
≥ 1 placa en ACI		0(0)	5(55,6)	6(40)	0,419

Valores expresados como frecuencia (porcentaje columna); mediana [rango intercuartílico]. Abreviaturas: ACC: arteria carótida común; BIF: bifurcación carotídea; ACI: arteria carótida interna.

Estadístico: Razón de verosimilitudes para variables cualitativas de mas de dos categorías. Prueba de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas de distribución no normal.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 32. Análisis multivariante: variable dependiente presencia de placa**

Presencia de placa	B	IC95%	P valor
<b>Edad, años</b>	1,090	1,004-1,182	<b>0,034</b>
<b>Grupo de tratamiento</b>	0,283	0,021-10,41	0,443
<b>Tiempo de TAR-2ºtertil (25-70 m)</b>	8,822	0,804-96,848	0,059
<b>Tiempo de TAR-3ºtertil (≥71 m)</b>	9,181	0,910-92,655	0,059
<b>Triglicéridos</b>	1,002	0,997-1,006	0,481
<b>HOMA post CIGMA</b>	1,015	0,985-1,046	0,279

*Abreviaturas:* TAR Tratamiento antirretroviral; HOMA post CIGMA, test de tolerancia intravenosa a glucosa con HOMA, índice indirecto de resistencia insulínica con HOMA-R (*Homeostasis model assessment of insulin resistance*). Grupo de tratamiento: TAR vs *naïve*. Tiempo de exposición a TAR en tertiles : primer tercil ≤24meses, segundo tercil 25-70 meses: tercer tercil ≥71 meses de exposición a TAR. Tiempo evolución VIH agrupada por la mediana: >6,7 años de infección por VIH versus ≤ 6,6.

Modelo explicativo de regresión logística múltiple. Variable dependiente dicotómica: presencia de placa carotídea. Variable independiente principal: grupo de tratamiento TAR vs *naïve*, y tiempo total de exposición al TAR dividido en tertiles. B se refiere al exponente beta, interpretado como *odds ratio*, con el intervalo de confianza al 95% (IC95%)

Fuente: elaboración propia.

# 6

## DISCUSIÓN



Nuestro estudio valora la presencia de arteriosclerosis carotídea subclínica medida con ecografía como grosor de íntima-media (GIM) carotídeo en tres localizaciones (arteria carótida común, bifurcación carotídea y arteria carótida interna) y presencia de placa en pacientes varones no diabéticos con infección por VIH y su relación con el tratamiento antirretroviral (TAR). La población incluida en el estudio presentó una frecuencia elevada de factores de riesgo cardiovascular, como tabaquismo, hipertensión arterial (HTA) o dislipemia. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes, y el TAR, sobre todo el tratamiento con inhibidores de la proteasa del VIH, se asociaron a mayor arteriosclerosis carotídea subclínica. La arteriosclerosis carotídea subclínica medida como GIM medido en arteria carótida común y la presencia de placa se asociaron de forma independiente a la exposición crónica al tratamiento antirretroviral en la población del estudio.

#### Variables de riesgo cardiovascular y variables de infección por VIH en nuestra población. Relación con el tratamiento antirretroviral

El tabaquismo fue el factor de riesgo más frecuente en la población del estudio, con una prevalencia de fumadores del 61,3%, mayor a la prevalencia del 32,8% en varones sin infección por VIH para esa edad y sexo en España (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2011). El porcentaje de fumadores fue similar al observado en otros estudios realizados en población española con infección por VIH (Bernal E, 2007) y algo superior a la prevalencia del 46% de la cohorte española CoRIS en pacientes seropositivos de edad similar a la nuestra (76% varones, edad media 40 años, Masiá M, 2012). Dado que los datos de nuestro estudio fueron recogidos antes de la instauración de la ley antitabaco del 2011, es muy posible que la prevalencia de tabaquismo en la población VIH en España haya disminuído como consecuencia de la prohibición de fumar en lugares públicos, como revela el estudio de la cohorte CoRIS realizado posteriormente.

Se detectó hipertensión arterial (HTA) en el 18,3% de nuestros pacientes, menor a la prevalencia en población adulta española (35% en Villar F, 2007) y por encima de la referida en los estudios en población con infección por VIH (9,4% en Masiá M, 2012). De los

pacientes hipertensos el 41,2% refería HTA previo al estudio y de ellos el 23,5% recibía tratamiento farmacológico, como indicador de una falta de seguimiento y control de este factor de riesgo en esta población. El grado de conocimiento de la HTA, tratamiento en hipertensión conocida y control en hipertensos tratados en población general española es respectivamente del 65%, 85% y 25% (Villar F, 2007); es decir el grado de control de este factor de riesgo en población general es igualmente bajo.

La frecuencia de colesterol total > a 200 mg/mL fue 34%, similar a la reportada en la cohorte CoRIS de 27,8% (Masiá M, 2012), la de colesterol HDL<40 mg/dL 24%, menor a la reportada en dicha cohorte, de 36,1% y la de hipertrigliceridemia >150 mg/dL 48,9%, más elevada que la reportada en población VIH de 32% (Bernal E, 2007) y la de la citada cohorte 19,7%. Las diferencias con los estudios previos son probablemente debidas a que casi el 83% de los pacientes del presente estudio recibían TAR, y un 43% tratamiento con fármacos inhibidores de la proteasa potenciados (en comparación con un 65% en TAR y un 21% con IP potenciados en la cohorte CoRIS), fármacos ligados a la hipertrigliceridemia con un tiempo de evolución de la infección por VIH mucho mayor (6,6 años frente a 3 años en la cohorte CoRIS). En nuestro estudio, los pacientes en TAR, tanto el grupo IP como el grupo NN, presentaban un perfil lipídico más desfavorable que el grupo *naïve* con mayores niveles de colesterol total y triglicéridos. El colesterol total elevado se asoció tanto al grupo IP como al grupo NN. El grupo IP asoció incluso mayores niveles de triglicéridos que el grupo NN, de acuerdo a lo descrito en la literatura. El colesterol no-HDL fue mayor en el grupo con TAR respecto al grupo *naïve*. Al analizar el TAR por grupos, esta asociación se debía a los valores mayores en el grupo con IP. El nivel de LDL- colesterol era también mayor en el grupo de pacientes en TAR, aunque sin alcanzar significación estadística. Pocos pacientes del estudio recibían tratamiento de la dislipemia (7,5% recibían estatinas y 2,1% recibían fibratos), contrastando con la elevada prevalencia de alteración del perfil lipídico referida.

La frecuencia de síndrome metabólico en nuestra población fue del 23,7%. La definición en nuestro estudio equivaldría al que en la literatura se denomina síndrome metabólico premórbido ya que se excluyeron pacientes diabéticos o en tratamiento hipoglucemiante, y los pacientes no habían presentado enfermedad cardiovascular, salvo un paciente antiagregado

por cardiopatía isquémica. La frecuencia observada fue similar a la prevalencia en población española de síndrome metabólico premórbido en varones: 18% en pacientes entre 35-44 años y 26% entre 45-54 años (Fernández-Bergés D, 2012) y superior a la prevalencia de 11,5% en población VIH de la cohorte CoRIS, que incluía casi un 3% de pacientes diabéticos (Masiá M, 2012). En el grupo en TAR, la frecuencia de síndrome metabólico era mayor que en el grupo *naïve*, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística por falta de potencia estadística. Como ya se ha mencionado, nuestra población presentaba una mediana de evolución de la infección por VIH mayor que la cohorte CoRIS (6,6 vs 3,1 años) con un mayor porcentaje de pacientes en TAR (83% vs 63% de pacientes en TAR), menos pacientes en estadio CDC A (60,2% vs 80,8%) y más pacientes en tratamiento con IP potenciados (43% vs 21%), lo que explica las diferencias en el perfil metabólico con dicha cohorte.

La prevalencia de arteriopatía periférica medida mediante un índice tobillo brazo alterado (ITB < 0,9) en población general española oscila entre el 4,5 y el 8,5% (Suárez C, 2012). En nuestra población de varones jóvenes seropositivos no diabéticos, la prevalencia de arteriopatía periférica medida mediante el ITB fue del 2,2%, que resulta elevada si tenemos en cuenta la edad media de los pacientes. Los dos pacientes que presentaban ITB alterado pertenecían al grupo que recibía TAR. No observamos significación estadística por la baja frecuencia en ambos grupos, TAR y *naïve*.

El hipogonadismo es una entidad clínica común en varones con infección por VIH, con una prevalencia del 13,5% en nuestra población. Estos datos se aproximan a los descritos en la literatura en población con infección por VIH (Crum NF, 2005; Crum-Cianflone NF, 2007; Rietschel P, 2000), si bien no son del todo comparables dado que los criterios para el diagnóstico de hipogonadismo no son homogéneos en los distintos estudios y no emplean la testosterona libre calculada (TLC) considerada como estándar de referencia para el diagnóstico de hipogonadismo en esta población. Las causas de la mayor prevalencia de hipogonadismo en población con infección por VIH respecto a población general permanecen sin aclarar. Nuestro grupo estudió esta entidad e identificó la edad de los pacientes y el tiempo de evolución de la infección por VIH como únicos predictores de hipogonadismo (Moreno-Pérez O, 2010).



La prevalencia de lipodistrofia en la población del estudio fue de un 30,8%, 34,7% de los pacientes en TAR y 12,5% en el grupo *naïve*. Las alteraciones en la composición corporal se han reportado en 40-50% de pacientes con infección por VIH, con mayor proporción en pacientes en TAR. Las prevalencias varían entre estudios entre 11-83%, en estudios transversales. Las tasas de lipoatrofia pueden ser incluso mayores dependiendo de las características de la cohorte, la duración y tipo de TAR y los criterios para definir cambios en la composición corporal (Grinspoon S, 2005). Aunque la lipodistrofia en nuestro estudio fue más frecuente en el grupo en TAR que en el *naïve* no se encontraron diferencias significativas, probablemente en relación a insuficiente potencia estadística porque la muestra es pequeña. Al desglosar el grupo en TAR en subgrupos (grupo IP vs grupo NN vs grupo *naïve*) sí se observa la diferencia esperada, con una mayor frecuencia de lipodistrofia en el grupo IP respecto al grupo *naïve*. Los casos de lipodistrofia en el grupo NN podrían considerarse mediados por la asociación a los ITIAN o por el efavirenz.

La prevalencia de insuficiencia de niveles de 25 (OH) vitamina D (< a 30ng/mL) fue del 80,6% en nuestra población de varones viviendo en una ciudad mediterránea soleada, una frecuencia alta, de acuerdo a lo observado en otros estudios en población VIH. Los pacientes en TAR presentaron valores menores de vitamina D y la baja concentración de vitamina D se asoció al TAR de forma independiente (Portilla J, 2014), tanto a IP como al grupo NN, de acuerdo a estudios previos (Dao CN, 2011; Mueller, 2010; Van Den Bout-Van Den Beukel CJ, 2008).

Un 32,6% de la población del estudio presentaba glucemia basal alterada en ayunas, prevalencia superior a la prevalencia de glucemia basal alterada en la población seronegativa española, entre 8 y 10% (Calderón Montero A, 2007).

La frecuencia de insulinresistencia fue de 10%. En población general se ha descrito una prevalencia de un 31,8% (Ascaso, 2001). En estudios en población con infección por VIH varía desde un 17 a un 36%. La insulinresistencia medida por HOMA-R presenta una gran variabilidad en la práctica clínica explicando los resultados dispares de insulinresistencia en diferentes poblaciones. Los pacientes en TAR asociaron alteraciones en el metabolismo

hidrocarbonado: mayores medidas de insulinresistencia medida con HOMA basal y HOMA post CIGMA y glucemia plasmática basal más elevada. Los fármacos asociados a insulinresistencia son sobre todo los IP y también los ITIAN. En nuestro estudio los pacientes del grupo IP asociaban mayores índices de insulinresistencia (HOMA-R y post CIGMA) que los pacientes *naïve*. Los pacientes del grupo NN presentaron mayor índice de insulinresistencia HOMA R. No se ha demostrado en la literatura una asociación de este grupo de fármacos con insulinresistencia, siendo el efecto del grupo NN probablemente mediado por los fármacos ITIAN asociados. Los pacientes del grupo NN presentaron mayores niveles de glucemia plasmática basal e hiperglucemia basal en ayunas que el grupo *naïve* y que el grupo IP. Este efecto podría ser también debido a la asociación con ITIAN.

Por tanto nuestro estudio pone de manifiesto una población con infección por VIH joven con una alta prevalencia de factores de riesgo modificables, como tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia, síndrome metabólico premórbido, hiperglucemia basal en ayunas e insulinresistencia. La hipertensión y la dislipemia se encontraron infradiagnosticadas e infratratadas. Muchos de estos factores de riesgo se asociaron al TAR, como la dislipemia, la insuficiencia de vitamina D, la hiperglucemia basal en ayunas, la insulinresistencia o la lipodistrofia. De hecho, el grupo en TAR presentaba un mayor riesgo cardiovascular a 10 años medido por la escala de Framingham respecto al grupo *naïve*. Estos hallazgos resaltan la importancia de un diagnóstico de los factores de riesgo modificables, un adecuado tratamiento y seguimiento de estos pacientes independiente de la infección por VIH para prevenir eventos cardiovasculares, sobre todo en los pacientes en TAR.

#### Medición de arteriosclerosis carotídea subclínica mediante ecografía en nuestra población

En la práctica clínica se utiliza la ecografía cervical y transcraneal para evaluar la presencia de arteriosclerosis en el sistema vascular cerebral que oriente hacia la etiología de un paciente con sintomatología neurológica que sugiere un origen vascular. La ecografía puede ser rigurosamente normal, objetivar alteraciones arterioscleróticas no hemodinámicamente

relevantes o bien placas arterioscleróticas que produzcan una estenosis hemodinámicamente significativa, como manifestación de arteriosclerosis avanzada.

Para analizar el riesgo cardiovascular, la ecografía carotídea evalúa la presencia de arteriosclerosis carotídea asintomática midiendo aumento del grosor de la íntima-media, GIM, (ya que con la actual tecnología no es posible evaluar el engrosamiento intimal de forma aislada) y la presencia de placas no estenosantes, que representan estadios precoces de daño arterial y arteriosclerosis. La medición ecográfica de la arteriosclerosis carotídea tiene una gran variabilidad metodológica. En nuestro estudio se midió el GIM y la presencia de placas en arteria carótida, como expresión de la arteriosclerosis carotídea subclínica mediante ecografía de alta resolución. El GIM se midió por separado en los tres segmentos extracraneales de la arteria carótida: arteria carótida común (ACC), bifurcación carotídea y arteria carótida interna (ACI) en los 93 pacientes. El número de pacientes en los que se obtuvo un segmento valorable para la medición disminuía en la bifurcación carotídea y en la ACI.

La variabilidad de la medición del GIM carotídeo puede deberse a varios factores, derivados del paciente, del aparato utilizado, del explorador o de la medida del GIM.

La adquisición de la imagen es uno de los factores principales causantes de la variabilidad y depende de la formación y experiencia del explorador. En este estudio todas las medidas de la ecografía neurovascular fueron realizadas por un neurólogo especialista en patología vascular cerebral con capacitación específica en Neurosonología (aplicación de los ultrasonidos al estudio, evaluación y tratamiento de las enfermedades neurológicas) de la Sociedad Española de Neurología. Existen recomendaciones internacionales para la adquisición y medida del GIM y placa (Touboul PJ, 2011; Stein JH, 2008), que se han seguido para la realización del presente estudio, aunque no hay un estándar para el entrenamiento y la certificación de los profesionales que realizan e interpretan las imágenes (Touboul PJ, 2015).

Los protocolos de adquisición de la imagen de GIM pueden variar, en relación a qué segmento se mide, cómo se define la delimitación anatómica de dichos segmentos, con qué angulación se insona o si se mide el GIM en la pared carotídea anterior, posterior o ambas. Nuestro estudio, de acuerdo a las recomendaciones del Consenso de Mannheim (Touboul PJ, 2012),

medió en pared carotídea posterior, dónde el GIM presenta una mayor definición y se mide mejor. Las mediciones de GIM en pared anterior están influenciadas por artefactos y podrían disminuir la precisión de medida o diluir resultados positivos pese a un diseño adecuado del estudio (Wikstrand J, 2007). Muchos estudios de la literatura en población con infección por VIH (Mangili A, 2006; Mondy KE, 2008) que no encontraron aumento del GIM carotídeo en los pacientes con infección por VIH medían el GIM en pared anterior y posterior de la arteria carótida, y ésta podría ser una de las causas que contribuyera a los resultados negativos. También puede contribuir a la variabilidad, si la imagen para la medición pertenece a la sístole o la diástole del ciclo cardiaco. En este estudio la imagen para la medición se seleccionó en todos los pacientes en diástole, según lo recomendado en el consenso de Mannheim (Touboul PJ, 2012).

La medición del GIM en la arteria carótida se puede realizar a lo largo del segmento arterial disponible en cada paciente, que normalmente incluye arteria carótida común, bifurcación carotídea y un segmento de la arteria carótida interna, con uno o más ángulos de insonación (anterior, lateral y posterior). En nuestro estudio se realizó una evaluación lateral y con la sonda estrictamente perpendicular para la medición del GIM en ACC. En bifurcación y en ACI se realizó la medición con el ángulo que mejor permitía la valoración del patrón de doble línea del GIM en la imagen longitudinal. En cuanto a la valoración técnica de los segmentos explorados observamos que todos los pacientes presentaron GIM valorable en ACC mientras que en bifurcación y en arteria carótida interna disminuía la frecuencia de segmentos valorables, aumentando el número de pacientes en los que el GIM en ese segmento no era visualizable o no era valorable por existir una placa en esa localización, siendo la norma el tener que ajustar el tamaño de la región de interés (ROI) al segmento en el que se observaba el patrón de doble línea. La exactitud y reproducibilidad de la medición ha supuesto un motivo de preocupación en los estudios. De todos los segmentos carotídeos, la ACC es la más fácil de insonar y la que tiene mayor reproducibilidad (Nambi V, 2012) y mayor correlación intra- e interobservador, seguida de la bifurcación carotídea y la ACI (Vlachopoulos C, 2015). La bifurcación carotídea salvo en el caso de una bifurcación alta es fácil de insonar, aunque en esta localización por ser el lugar predilecto de la formación de

placas es posible que si éstas están presentes no se pueda realizar la medición del GIM, que ha de medirse en un lugar libre de placa. La dificultad de visualización y de medición del GIM en ACI ya ha sido reportada previamente. En esa localización es difícil conseguir medidas fiables de GIM de alta calidad (Wikstrand J, 2007). La causa principal es la anatómica, ya que es difícil conseguir unas imágenes adecuadas con el transductor, si la localización de la ACI es muy alta, o en pacientes obesos. Algunos autores llegan a recomendar no incluir en estudios de investigación la medición del GIM en ACI por una posible disminución de la precisión (Wikstrand J, 2007).

Para la búsqueda y evaluación de placas carotídeas se realizó primero un barrido en el plano axial y posteriormente valoración en plano longitudinal. Es importante enfatizar que para una valoración de presencia de placa, la valoración del eje carotídeo en plano axial es fundamental para detectar placas excéntricas, que escaparían de la valoración en plano longitudinal y además la ecografía debe incluir el modo B (en escala de grises) y el modo *power*, que permitiría detectar placas hipoecogénicas, que por confundirse con la luz del vaso en el modo B pasarían desapercibidas y podrían no ser detectadas con el doppler color. Aunque la población del estudio era *a priori* de riesgo vascular intermedio-bajo y no se esperaban encontrar placas estenosantes, se realizó el estudio velocimétrico en cada placa con el modo doppler color para comprobar si producían una estenosis hemodinámicamente significativa. Esto sería de vital importancia en cualquier estudio que evaluara riesgo cardiovascular, ya que una placa carotídea estenosante (>50%) es directamente considerada un equivalente de riesgo cardiovascular y por tanto el paciente asintomático sin enfermedad coronaria establecida tendría el riesgo a 10 años de desarrollar un evento coronario (infarto agudo de miocardio y muerte de origen coronario) mayor al 20% (NCEP ATP III, 2002) y obligaría a realizar medidas farmacológicas y de modificación del estilo de vida intensivas.

Factores dependientes del paciente, como la edad, la ecogenicidad del tejido insonado, la anatomía del cuello (la variabilidad anatómica de la altura de la bifurcación carotídea, tener un cuello corto o la obesidad) condicionarían también la valoración de la arteriosclerosis carotídea medida como GIM carotídeo o la presencia de placa carotídea. Por ejemplo una

bifurcación alta o las otras dos características clínicas reseñadas implicarían que únicamente se pudiera valorar un segmento de la arteria carótida común.

En cuanto a la localización de las placas, en nuestro estudio se encontraron más frecuentemente en la bifurcación (72%), seguidamente en la arteria carótida interna (en un 44%) y menos frecuentemente en la carótida común en un 16%, distribución de frecuencias por localización similar a la reportada por Hsue y cols. en población con infección por VIH (Hsue PY, 2012). Además se ha de tener en cuenta que una placa en el origen de la arteria carótida común o en el resto de la arteria carótida interna (resto de segmento cervical, segmento petroso, clinoideo o supraclinoideo) no expuesto a la valoración ecográfica puede escapar a la ecografía en modo B extracraneal. Por esta razón, la ecografía carotídea extracraneal en modo B, debería acompañarse de un estudio neurosonológico completo con valoración de velocimetría doppler (doppler color) de las arterias carótidas y vertebrales y a ser posible un estudio intracraneal en los pacientes en los que se encuentren placas carotídeas extracraneales o la velocimetría doppler sugiera una estenosis distal. El estudio intracraneal se realiza con doppler transcraneal o dúplex (ecografía y doppler color, permitiendo observar la anatomía cerebral y arterial y simultáneamente realizar velocimetría doppler). Un ejemplo práctico de la importancia de una valoración neurosonológica completa para evaluar el riesgo individual del paciente sería por ejemplo, un paciente en el que no se encuentren placas en los segmentos carotídeos cervicales explorados y fuera etiquetado de bajo riesgo vascular pero que se detecte un aumento de la pulsatilidad en una de las arterias carótidas como signo indirecto de una estenosis de la arteria carótida intracraneal o que tuviera una estenosis de la arteria basilar, hallazgos estos dos últimos que implicarían no sólo un mayor riesgo vascular del paciente sino también la necesidad de un abordaje terapéutico distinto.

La medición del GIM carotídeo en la imagen adquirida en el estudio se hizo a posteriori con un método semi-automático, es decir medición automática con supervisión y ajuste por el explorador de medidas erróneas, evitando así la medida manual que aunque puede llevar a resultados válidos, tiene una alta variabilidad interobservador, entre 0,09-0,13 y 0,12-0,18 mm (diferencias absolutas) (Ludwig M, 2003). La medición semiautomática tiene una variabilidad intraobservador e interobservador muy baja (Ludwig M, 2003; Vlachopoulos C,

2015). En el presente estudio todas las mediciones fueron realizadas por la misma persona con una buena correlación intraclase.

Por otro lado la precisión de la medida del GIM carotídeo es mayor en una sección de 10 mm que si la medición del GIM se realiza en un punto único (Wikstrand J, 2007), con un coeficiente de variación menor en la primera en comparación a la segunda medida. En el presente estudio el área o región de interés a medir máxima era de 22 mm, ajustable al tamaño del GIM visualizado en cada región carotídea; dado que el segmento de pared visualizado en bifurcación y en ACI fue menor y la región de interés, ROI, se reducía pudiera haber disminuído la precisión de medida en estas localizaciones, sobre todo en la ACI. Las medidas de GIM carotídeo en el presente estudio se dan con tres decimales de milímetro; esta precisión viene determinada por la medida automática de esa región de interés. La desviación estándar de una distancia verdadera está calculada en 0,03 mm; a lo largo de 10 mm por ejemplo, el error de medida es de 0,009 mm (Wikstrand J, 2007).

Los resultados de los estudios publicados no muestran una clara superioridad de un segmento carotídeo: ACC, bifurcación carotídea o ACI, en predecir riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular. En general el GIM en ACI y bifurcación asocia mayor riesgo de cardiopatía isquémica y GIM en ACC mayor riesgo de ictus (GIM máximo y riesgo de incidencia en el CHS de O'Leary DH, 1999; GIM medio y prevalencia en Ebrahim, 1999); aunque valorar GIM o presencia de placa en ACC y ACI conjuntamente (Ziegelbauer K, 2013) predecía mejor el riesgo individual de ictus. También existe variabilidad en los factores de riesgo cardiovascular asociados a cada segmento carotídeo en la literatura y en nuestro estudio (ver apartado siguiente).

Evaluar la presencia de placa carotídea además del GIM carotídeo mejora la predicción de riesgo de cardiopatía isquémica y eventos cardiovasculares (Nambi V, 2010; Ludwig M, 2003). La predicción del riesgo de cardiopatía isquémica basada en los factores de riesgo vascular a 10 años puede mejorarse asociando la valoración de presencia o ausencia de placa en el eje carotídeo y el GIM medido o en ACC o en todos los segmentos de la arteria carótida (Nambi V, 2012). Este grupo de investigadores propone que un barrido del eje carotídeo para valorar

presencia de placa junto a la medición del GIM en ACC o el GIM en todos los segmentos, son comparables. En nuestro estudio medimos por separado la presencia de placa y el GIM carotídeo para valorar los factores de riesgo cardiovascular y las variables relacionadas con la infección por VIH y el TAR asociados a cada entidad por separado.

#### Asociación de la arteriosclerosis carotídea con variables de riesgo vascular y metabólicas

Nuestro estudio confirma la asociación del GIM en ACC y la presencia de placa con los factores de riesgo vascular tradicionales en pacientes varones VIH no diabéticos. La medición en ACC es el segmento carotídeo que mayor asociación a los factores de riesgo cardiovascular presenta, de acuerdo a los estudios previos (Polak JF, 2010).

El GIM en ACC se asoció a la edad del paciente, el tabaquismo, obesidad (índice de masa corporal (IMC) e índice cintura cadera (ICC)), síndrome metabólico, alteración del metabolismo hidrocarbonado, insuficiencia de vitamina D, PCR ultrasensible y riesgo vascular medido por escala de Framingham. El GIM en bifurcación carotídea mostró asociación con la edad y con el ICC. El GIM en ACI, no mostró asociaciones de relevancia clínica con los factores de riesgo cardiovascular. La presencia de placa carotídea se asoció a la edad, el tabaco, los niveles de triglicéridos, el sedentarismo, el síndrome metabólico, los índices de insulinresistencia post CIGMA, y a la puntuación en la escala de Framingham.

Los valores del GIM carotídeo son mayores en varones que en mujeres y en afroamericanos que en raza caucásica (Touboul PJ, 2015). En nuestro estudio sólo analizamos varones de raza caucásica.

La fuerte asociación del GIM carotídeo y las placas con la edad encontrada en el presente estudio ha sido ampliamente reportada en la literatura científica en población general (Polak JF, 2010; Ludwig M, 2003) y en población con infección por VIH (Maggi P, 2000; Maggi P, 2004; Jericó C, 2006; Johnsen S, 2006; van Wijk JPH, 2006; Martin L, 2006; Kaplan RC, 2008; Bernal E, 2011). La población del presente estudio es una población joven, por lo que



es esperable que el envejecimiento de la misma asocie una progresión de la arteriosclerosis carotídea subclínica.

La asociación del tabaquismo con el GIM en arteria carótida común coincide con la observada en el *Cardiovascular Heart Study* en población general (O’Leary DH, 1996), mientras que en el estudio *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) (Polak JF, 2010), en el que las placas eran consideradas parte del GIM, la asociación fue más frecuente en la bifurcación carotídea. Nuestro estudio encuentra también asociación entre tabaquismo y presencia de placa. El tabaquismo ya había mostrado ser el factor más importante para la formación de una nueva placa carotídea en población general (Tattersall MC, 2014). En población con infección por VIH se había reportado esta asociación de GIM y placa (Maggi P, 2000; Maggi P, 2004; Mangili A, 2011) y placa (Depairon M, 2001) con el tabaquismo.

El hipogonadismo presentó valores mayores de GIM en ACC y en bifurcación carotídea y mayor presencia de placa en comparación con los pacientes del estudio sin hipogonadismo; estas diferencias no alcanzaron la significación estadística, probablemente por falta de potencia estadística. Los andrógenos podrían tener un papel antiaterogénico por su efecto inmunomodulador sobre el desarrollo y estabilidad de la placa de ateroma (Malkin CJ, 2003). Estudios previos en población sin infección por VIH mostraron asociación significativa entre GIM carotídeo e hipogonadismo (Muller M, 2004; Mälkinen J, 2005; Svartberg J, 2006), independientemente del resto de factores de riesgo cardiovascular. No existen estudios que evalúen la relación entre hipogonadismo y presencia de arteriosclerosis subclínica en población con infección por VIH.

Ningún parámetro del perfil lipídico se asoció de forma significativa con el GIM en ACC, si bien el tratamiento con fibratos sí asoció mayor GIM como señal de la hipertrigliceridemia subyacente que podría mediar en ese aumento del GIM. En población general no se encontró tampoco asociación con los niveles de triglicéridos, aunque sí con colesterol-LDL y niveles bajos de colesterol-HDL (Touboul PJ, 2014). Los niveles de triglicéridos sí han mostrado asociación independiente con la presencia de placa en el presente estudio. La asociación de placa carotídea y GIM con el perfil lipídico había sido reportada en población con infección

por VIH: LDLc (Depairon M, 2001), triglicéridos (Martin L, 2006; Bongiovanni M, 2008; Bernal E, 2011). El aumento de los triglicéridos en población con infección por VIH es la anomalía metabólica que con mayor frecuencia se asocia al TAR, junto con el aumento del colesterol total y el LDL colesterol. Se ha relacionado sobre todo con los IP y con los análogos de la timidina. La magnitud de la contribución de la hipertrigliceridemia al riesgo cardiovascular y los mecanismos por los cuales las lipoproteínas ricas en triglicéridos ejercen su efecto en la pared vascular son desconocidos. La hipertrigliceridemia se caracteriza por la presencia de lipoproteínas remanentes ricas en colesterol y partículas LDL pequeñas y densas, que se piensa contribuyen al riesgo cardiovascular, habiéndose demostrado que los triglicéridos en ayunas aumentan las razones de riesgo (hazard ratio) ajustadas para riesgo de enfermedad cardiovascular por 1,7 veces (Stalenhoef AF, 2008).

No se observó la asociación descrita en la literatura de GIM carotídeo con hipertensión arterial en población general (Polak JF, 2010) y en población con infección por VIH (Kaplan RC, 2008; Mondy KE, 2008; Martin L, 2006; Kaplan RC, 2008). Si bien los cuatro pacientes del estudio en tratamiento hipotensor presentaron significativamente mayor GIM carotídeo.

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado son un factor de riesgo cardiovascular determinante para el desarrollo de arteriosclerosis subclínica. La glucemia basal y la glucemia basal alterada se asociaron a mayor GIM en arteria carótida común (ACC) y aunque se encontraban más elevadas en los pacientes con presencia de placa carotídea, esta asociación no alcanzó significación estadística. La HbA1c como marcador a corto plazo de control glucémico mostró asociación en el estudio únicamente con un mayor GIM en ACC y no con presencia de placa. Los índices de insulinresistencia HOMA basal (HOMA-R, *homeostasis model assessment of insulin resistance*) y HOMA post CIGMA (HOMA 2 h post CIGMA, *continuous infusion of glucose with model assessment*) como variables continuas asociaron de forma proporcional mayor GIM en ACC, es decir a mayor insulinresistencia, o menor sensibilidad a la insulina, mayor GIM en ACC. La clasificación de la insulinresistencia como variable dicotómica no alcanzó la significación estadística. La insulinresistencia (HOMA post CIGMA) se asoció también a presencia de placa carotídea. La insulinresistencia se ha asociado con disfunción endotelial y con mayor GIM en pacientes con infección por VIH

(Mondy KE, 2008); siendo el índice HOMA un fuerte predictor de disfunción endotelial y de aumento del GIM carotídeo. Recientemente se ha comunicado en población general una relación positiva entre los índices de insulinresistencia (HOMA-R, QUICKI, insulinemia en ayunas) y GIM carotídeo, siendo únicamente el índice HOMA-R el que se asociaba a placa carotídea (Panayiotou AG, 2015). En nuestra población con individuos con infección por VIH no diabéticos observamos algo similar: los índices de insulinresistencia como variable continua fueron capaces de mostrar una asociación con la presencia de placa carotídea en ausencia de asociación entre glucemia basal y placa. Un estudio previo en pacientes con infección por VIH mostró asociación de la insulinresistencia con la progresión del GIM en ACC y en ACI (Mangili A, 2011).

La asociación de índice de masa corporal (IMC) con el GIM en ACC se encontró en el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) Study y en el CARDIA en ACC y en ACI (Polak JF, 2010) en población general y en población con infección por VIH (Mercie P, 2002; Currier JS, 2005; Bongiovanni M, 2008; Kaplan RC, 2008). La asociación en nuestro estudio del IMC y el índice cintura-cadera (ICC), como indicadores antropométricos de obesidad, con el GIM, refuerza el papel del GIM como marcador subrogado de riesgo cardiovascular.

La insuficiencia de vitamina D se asoció al GIM máximo y medio en ACC de forma significativa en el análisis univariante pero no en el multivariante. La hipovitaminosis D no se asoció en el análisis multivariante específico a un mayor GIM carotídeo (Portilla J, 2014). Dos estudios transversales previos habían mostrado una asociación positiva en el análisis de regresión múltiple (Ross AC, 2011; Choi AI, 2011). Las características clínicas de la población, el diseño del estudio, la metodología o las variables explicativas incluidas en el análisis multivariante o los diferentes protocolos de medición de GIM (por ejemplo por haber realizado medida manual o haber incluido los tres segmentos ACI, bifurcación y ACC de forma conjunta) podrían ser la causa de los diferentes resultados.

La correlación positiva del GIM carotídeo en arteria carótida común (ACC) con el marcador de inflamación PCR ultrasensible encontrada en este estudio concuerda con la correlación observada en estudios transversales en población general (Willeit P, 2014),

aunque probablemente por motivos metodológicos no se logró demostrar su asociación en la progresión del GIM en ACC. La asociación de la PCR ultrasensible con la progresión de la arteriosclerosis en bifurcación carotídea se había mostrado en el estudio de Hsue y cols. en el análisis univariante, tras el ajuste se encontró una tendencia a la asociación independiente (Hsue PY, 2012). Los valores de PCR ultrasensible en población con infección por VIH son más elevados que en controles (Triant VA, 2009; Hsue PY, 2012. Uno de los estudios incluía pacientes en TAR, controladores de élite (individuos con infección por VIH, carga viral persistente inferior a 75 copias/mL y que nunca habían estado expuestos a TAR) e individuos no VIH (Hsue P, 2009); en este estudio los controladores de élite presentaban niveles de PCR elevados como los pacientes VIH, como confirmación de que la infección por VIH es un estado proinflamatorio, pero estos niveles elevados solo explicaban una pequeña proporción de las diferencias en el GIM entre pacientes VIH controladores de élite e individuos seronegativos, sugiriendo que probablemente otros mediadores inflamatorios estén implicados en la arteriosclerosis prematura de los individuos con infección por VIH. Otro estudio en población española tampoco encuentra ninguna asociación entre la concentración de PCR y el GIM basal o el GIM durante el periodo de seguimiento tanto carotídeo como femoral, concluyendo que la PCR no es un marcador útil de arteriosclerosis en una población con un proceso inflamatorio activo (Coll B, 2008). Sin embargo, un estudio observacional sí demostró un aumento del riesgo de IAM en los pacientes con infección por VIH y PCR elevada en comparación con los pacientes sin VIH y PCR normal, con una *Odds ratio* para IAM de más 4 veces y con una asociación independiente de la infección por VIH y de la PCR elevada con el IAM, cada una suponiendo un riesgo dos veces mayor (Triant VA, 2009).

La fuerte asociación de la arteriosclerosis subclínica carotídea medida como GIM en ACC y placas carotídeas con la escala de Framingham refuerza su papel como marcador subrogado de riesgo cardiovascular. La escala de Framingham es altamente predictiva de arteriosclerosis subclínica. En población con infección por VIH se ha mostrado que infraestima la presencia de arteriosclerosis carotídea subclínica (GIM mayor o igual al percentil 75 o placa carotídea) (Bernal E, 2011; Serrano-Villar S, 2014) y el riesgo de eventos coronarios. En nuestro estudio, un 58,3% de los pacientes con placa presentaban un riesgo cardiovascular bajo (<10%) en

la escala de Framingham por lo que se confirma esta infraestimación del riesgo en estos pacientes, todavía en mayor medida que en el estudio de Serrano-Villar y cols., en el que se demostró arteriosclerosis carotídea (GIM elevado o placa) en un 16,3% de los sujetos con riesgo bajo. Incluso uno de los dos pacientes con índice tobillo- brazo patológico etiquetado de arteriopatía periférica y uno de los pacientes con placa estenosante fueron etiquetados de riesgo a 10 años entre 5 y 9%.

Una explicación para las diferencias en la asociación de los factores de riesgo cardiovascular y el GIM medido en los diferentes segmentos podría estar en la geometría de la bifurcación carotídea y las diferencias en el estrés hemodinámico de cada segmento. El estrés de pared en bifurcación lo haría más proclive al depósito de colesterol-LDL. Esto podría conducir a una variación en los constituyentes de la pared arterial con placas más complejas en la bifurcación. La interacción entre presión arterial, presión de flujo y depósito de colesterol hace difícil aislar la contribución individual de cada factor.

Los datos de el presente estudio corroboran los resultados de publicaciones previas que mostraban una mayor fuerza del efecto de los factores de riesgo cardiovascular en ACC que en los otros dos segmentos carotídeos, pudiendo los factores de riesgo vascular explicar hasta un 27% de la variabilidad del GIM en ACC, disminuyendo el porcentaje progresivamente en bifurcación y en ACI (Polak JF, 2010; Iglesias del Sol A, 2002; Howard G, 1993). La disminución de datos obtenidos en bifurcación y en ACI ocurría también en los estudios Rotterdam (Iglesias del Sol A, 2002) y ARIC (Howard G, 1993), que dividían la medición en segmentos ACC, bifurcación y arteria carótida interna. En el estudio CARDIA (Polak JF, 2010) también ocurría aunque con menor intensidad.

La presencia de placa se asoció de forma significativa con el GIM en ACC y en bifurcación. Este nexo confirma la relación conocida del GIM carotídeo con el engrosamiento intimal precursor de la placa arteriosclerótica subclínica. Todas las variables evaluadas en relación con las placas carotídea, como el número de placas por paciente, la longitud, el grosor o el área de placa tanto total como las medidas en la placa peor de cada paciente, correlacionaban de forma positiva y significativa con el GIM en ACC tanto GIM máximo como GIM medio.

No hemos podido demostrar asociación del GIM en arteria carótida interna (ACI) con la presencia de placa. Esto puede deberse a la falta de potencia estadística del estudio al reducirse en la ACI el número de sujetos en los que se podía valorar de forma adecuada el GIM en esta localización. Otra posible explicación sería que en ACI las placas carotídeas se pueden encontrar en un segmento no accesible a valoración con ecografía extracraneal.

Nuestro estudio muestra diferencias entre los factores de riesgo cardiovascular y metabólicos asociados al GIM carotídeo y los factores asociados a la presencia de placa carotídea. Aunque ambas entidades son manifestaciones de una misma patología arteriosclerótica, el aumento GIM carotídeo reflejaría también otras patologías diferentes como la hipertrofia de la capa media vascular por hipertensión arterial u otras entidades como displasia fibrosa o vasculitis de gran vaso, y por ello se recomienda el análisis de los factores de riesgo cardiovascular para GIM y placa carotídea por separado.

#### Asociación de arteriosclerosis carotídea con variables relacionadas con la infección por VIH

Un metaanálisis de los estudios publicados mostró que el GIM carotídeo en individuos con infección por VIH era de media 0,04 mm mayor que en individuos sin infección por VIH y la *Odds ratio* de la presencia de placa carotídea comparada con controles era de 1,50 (p 0,084) con heterogeneidad entre estudios significativa (Hulten E, 2009).

Se encontró una placa carotídea en el 26,9% de los pacientes del estudio, con edad media de 42 años y una mediana de tiempo de infección por VIH de 6,6 años y mediana de tiempo en TAR de 59 meses. Un estudio previo en pacientes coreanos con infección por VIH muestran una frecuencia de placa similar (23,4%) (Jeong SJ, 2013), población que incluía un 4,3 % de diabéticos. Los estudios de Maggi y cols. mostraban en el grupo IP, un 29,1% de pacientes con placa carotídea (Maggi P, 2001). Hsue y cols. mostraron una prevalencia de placa en su estudio muy elevada en la población VIH, del 50%, eran pacientes más mayores, con mayor duración de infección por VIH, un 7,6% de pacientes con arteriosclerosis sintomática previa y un 7% de pacientes diabéticos (Hsue PY, 2012).

Un estudio previo objetivó una frecuencia de lesiones (GIM carotídeo mayor a 0,9 mm o placas, definidas como GIM mayor a 1,2 mm) de 20,9% en un grupo de pacientes *naïve* al TAR (Maggi P, 2009). En primer lugar la definición de “lesiones” en dicho estudio sería algo arbitraria, ya que mezcla GIM y placa carotídeo, y además define un punto de corte de GIM, sin definir si es GIM máximo o mínimo, que pasaría a ser patológico a partir de 1 mm. Por ejemplo en población general española la media de GIM máximo sería  $0,72 \pm 0,19$  mm y de GIM medio  $0,60 \pm 0,14$  mm en varones (Junyent M, 2005), con lo que se podrían incluir valores de GIM normales como patológicos. Tampoco define en qué lado carotídeo, derecho o izquierdo, se mide el GIM. En segundo lugar el estudio carece de grupo control sin infección por VIH. La frecuencia de placa en el grupo *naïve* del presente estudio fue de 6,2% y el GIM máximo en ACC de ese grupo fue de  $0,792 \pm 0,164$  mm y el GIM medio de  $0,565 \pm 0,072$  mm. Tampoco disponemos en nuestro estudio de grupo control sin infección por VIH para evaluar si la presencia de placas o el GIM carotídeo sigue siendo mayor en el grupo VIH *naïve* que en población seronegativa. Aunque la comparación directa entre estudios no es correcta, ya que el GIM y la presencia de placa dependen de la edad, el GIM y la presencia de placa de los pacientes *naïve* del presente estudio con una edad media de  $35,75 \pm 6,64$  es mayor que la media en población no VIH española (edad menor a 35 años: GIM máximo  $0,41 \pm 0,10$  y GIM medio  $0,50 \pm 0,11$  mm; edad 36-45 años: GIM máximo  $0,54 \pm 0,14$  mm y GIM medio  $0,47 \pm 0,13$ ; edad 46-55 años: GIM máximo  $0,68 \pm 0,18$  mm y medio  $0,59 \pm 0,15$  mm; frecuencia de placa 0% en pacientes menores a 35 años, 13% en pacientes entre 36-45 años y 42% en pacientes de 46-55 años).

El GIM en ACC y en bifurcación y la presencia de placa mostraron asociación con los años de evolución de la infección por VIH. Al carecer de grupo control no podemos responder con nuestro estudio a la pregunta de si la infección por VIH produce mayor arteriosclerosis carotídea. Estudios previos (Hsue PY, 2012; Hsue PY, 2009; Grundfeld C, 2009; Van Vonderen MG, 2009, Desvarieux M, 2013) sí han mostrado una asociación independiente de la infección por VIH con la arteriosclerosis carotídea tras ajuste por los factores de riesgo cardiovascular. En el estudio de Desvarieux y cols. (Desvarieux M, 2013), al comparar los pacientes con infección por VIH *naïve* con los pacientes con infección por VIH en TAR se



observó que el aumento de la arteriosclerosis carotídea estaba en relación con la duración de la infección por VIH, independiente del TAR.

La asociación inversa del GIM medio en ACC con la carga viral pensamos está mediada, entre otros factores como la edad, por el efecto del TAR, es decir los pacientes con una carga viral baja o suprimida están en tratamiento antirretroviral, que asociaría un perfil metabólico adverso y por tanto mayor GIM carotídeo. Recientemente se ha observado una asociación positiva entre viremia plasmática residual y GIM en pacientes con infección por VIH controlada con TAR en un estudio que utilizaba un método ultrasensible de cuantificación (límite de cuantificación 1 copia/mL; pacientes divididos en detectable: 1-20 copias/mL e indetectable: <1 copia/mL) (Boyd A, 2014). El límite de detección de la carga viral en nuestro estudio fue de 40 copias/mL por lo que con nuestro estudio no hemos podido detectar esta diferencia. En el estudio de Baker y cols. (Baker JV, 2011) la supresión de la replicación viral se asoció a una menor progresión de la arteriosclerosis medida como GIM carotídeo. En ese estudio definían supresión de la carga viral con menos de 400 copias /mL, pudiendo ser esta diferencia de definición de carga viral suprimida una de las causantes de la diferencia, entre otras, como las diferentes poblaciones del estudio o las diferentes técnicas de medición empleadas.

Nuestro estudio no encontró ninguna asociación entre el nivel actual de linfocitos CD4+ o el nadir de linfocitos CD4+ y las medidas ecográficas. Estudios previos habían observado que la inmunosupresión se asociaba a arteriosclerosis (SMART, 2008; Kaplan RC, 2008), explicado por una inflamación crónica entre otras causas. Otros estudios no mostraron lo mismo (Currier JS, 2007; Mercie P, 2005). Las discrepancias pueden deberse a que el número de linfocitos CD4+ puede variar en relación al TAR.

La lipodistrofia se relaciona directamente con el TAR y asocia alteraciones metabólicas proaterogénicas como la insulinresistencia o peor perfil lipídico (Grinspoon S, 2005). En nuestro estudio, los pacientes con lipodistrofia asociaron un mayor GIM en ACC y en bifurcación (GIM medio); la presencia de placa no mostró asociación estadísticamente significativa, aunque la presencia de placa era más frecuente en los pacientes con lipodistrofia. La asociación de la lipodistrofia a la arteriosclerosis subclínica medida como GIM carotídeo



o placa en la literatura es controvertida. Algunos estudios han mostrado, de forma similar al presente estudio, un mayor GIM carotídeo en los pacientes con lipodistrofia que no se mantiene al ajustar por la edad (Freitas P, 2014) o por otros factores de riesgo vascular (Mercie P, 2002). Otros estudios no mostraron ninguna asociación (van Vonderen MG, 2009). Estudios previos observaron que la lipodistrofia aumentaba el riesgo de arteriosclerosis subclínica medida como GIM combinado de ACC, ACI y bifurcación (Coll B, 2006) o como GIM medio en ACC y bifurcación (Bernal E, 2011). Las discrepancias pueden ser debidas a los diferentes protocolos de estudio y a las variables controladas en cada uno de ellos.

#### Asociación de arteriosclerosis carotídea con el TAR

La asociación del TAR a una mayor arteriosclerosis subclínica carotídea en población con infección por VIH es conocida y ha sido reportada en la literatura (Bernal E, 2011; Jericó C, 2006; Van Wijk JPH, 2006). El presente estudio evidencia una vez más la asociación independiente de la arteriosclerosis subclínica medida como GIM carotídeo en arteria carótida común y placas carotídeas con la exposición al TAR. La exposición al TAR asoció también de forma significativa mayores valores de GIM en bifurcación carotídea, aunque no se pudo explicar en el análisis multivariante un efecto independiente de la exposición al TAR sobre el aumento del GIM en bifurcación carotídea. No se consiguió mostrar en el análisis univariante esta asociación con el GIM carotídeo medido en arteria carótida interna, probablemente por los problemas de medida del GIM en esa localización y por el menor número de pacientes con GIM en arteria carótida interna. En cuanto a la presencia de placa y su relación con el TAR, el grupo en TAR presentó un riesgo casi 7 veces mayor de presentar una placa carotídea respecto al grupo *naïve*, si bien por el tamaño muestral, el hallazgo rozó la significación estadística en el modelo explicativo multivariante.

Entre los pacientes en TAR, el grupo IP presentó mayor GIM carotídeo y mayor presencia de placa que el grupo NN, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Es posible que la hipertrigliceridemia que asocia moléculas LDL de pequeño tamaño que se relacionan con disfunción endotelial, y son consideradas altamente aterogénicas, la mayor

duración de la infección por VIH y el mayor tiempo en TAR del grupo IP respecto al grupo NN estén relacionadas con este hallazgo. El grupo IP sí mostró mayor arteriosclerosis subclínica que el grupo *naïve* de forma significativa, con un riesgo de presentar una placa carotídea nueve veces mayor, probablemente mediada por las diferencias en la edad, el perfil metabólico más adverso, el tratamiento antirretroviral y la duración del mismo. Una mayor frecuencia de arteriosclerosis subclínica en el grupo IP ha sido descrita en estudios previos (Maggi P, 2000; Maggi P, 2004; Seminari E, 2002; Johnsen S, 2006; Sankatsing RR, 2009; Bernal E, 2011).

Las placas observadas en el grupo que recibía TAR eran más numerosas, con mayor longitud, grosor y área de placa que la única placa encontrada en el único paciente con placa del grupo *naïve*; no se encontraron diferencias por el tamaño muestral. Las medidas de las placas como el área de placa total, el número de placas o el grosor de placa son predictivas de enfermedad cardiovascular, incluyendo ictus, cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica, aunque hasta el momento no se ha aceptado ninguna medida continua de placa en las guías de evaluación de riesgo cardiovascular (Vlachopoulos C, 2015). La ecogenicidad de las placas del grupo en TAR fue heterogénea hipoecoica u homogénea hipoecoica considerada de mayor riesgo cardiovascular. Estas placas se consideran más ricas en lípidos y por tanto marcadores de placas inestables de alto riesgo, en comparación con la placa del paciente *naïve* que era heterogénea de predominio hiperecoico, considerada una placa fibrosa y estable. La ecogenicidad de las placas en la estenosis carotídea predice riesgo de ictus ipsilateral independientemente del grado de estenosis que produzca la placa (Polak JF, 1998; Gronholt ML, 2001), afirmación revalidada según un reciente metaanálisis (Gupta A, 2015), con una asociación positiva de las placas de predominio hipoecoico (o ecolucente) con los ictus ipsilaterales, en cualquier severidad de estenosis (de 0% a 99%, riesgo relativo (RR) 2,31; intervalo de confianza (IC) 95%, 1,58-3,39); y en sujetos con estenosis  $\geq 50\%$  (RR, 2,61; IC 95%, 1,47-4,63), sobre todo las de tamaño medio o grande, con un grosor de placa mayor a 2,1 mm (Tadokoro Y, 2014). A partir de ese tamaño de placa, el RR de eventos vasculares (ictus, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica) fue 1,72 (IC 95% 1,06-2,85), sin observarse dicha asociación en pacientes con tamaño de placa menor a 2 mm. La placa del paciente en el grupo *naïve* de

nuestro estudio presentaba un grosor de placa menor a 2 mm, de predominio hiperecoico por lo que según el citado estudio no conllevaría asociado un mayor riesgo cardiovascular, mientras que las placas de los pacientes en TAR tenían una mediana de grosor de placa de 2,2 mm. Analizando por separado los grupos de TAR, el grupo IP presentó mayor longitud de placa, grosor de placa y peor tipo de ecogenicidad de placa que el grupo NN, aunque por el bajo tamaño muestral tampoco se llega a observar significación estadística.

Dos de los pacientes con presencia de placa carotídea del estudio presentaron una placa que condicionaba una estenosis carotídea hemodinámicamente significativa, los dos pertenecían al grupo que recibía TAR. Uno de ellos con una estenosis carotídea asintomática del 50-60% pertenecía al grupo IP, con una duración del TAR de 78 meses. El otro paciente con una estenosis del 70% pertenecía al grupo NN, con una duración del TAR de 133 meses; este paciente se encontraba antiagregado por cardiopatía isquémica. En el segundo caso se completó el estudio neurosonológico con RM cerebral y angio RM de troncos supraaórticos y cerebral. El paciente con la estenosis carotídea del 70% presentaba repercusión hemodinámica intracraneal medida por doppler transcraneal, esto es disminución de la velocidad media de la arteria cerebral media ipsilateral respecto a la arteria cerebral media contralateral, y era asintomático desde el punto de vista clínico neurológico y del parénquima cerebral, es decir con ausencia de infartos silentes en el territorio carotídeo ipsilateral en la prueba de imagen realizada. El paciente recibió tratamiento endovascular con angioplastia y colocación de un *stent* carotídeo. La prevalencia de la estenosis de la arteria carótida asintomática ( $\geq 50\%$ ) aumenta con la edad, siendo del 0,5% en menores de 50 años y  $>10\%$  en varones mayores de 80 años. Tras un seguimiento de 15 años, un 16,6% de los pacientes puede llegar a sufrir un episodio de ictus (Fuentes B, 2012). En nuestro estudio con individuos varones con infección por VIH, la prevalencia de estenosis de arteria carótida asintomática ( $\geq 50\%$ ) fue de 2,1%, por tanto superior a la prevalencia en población general joven.

Se ha propuesto el tabaquismo como un factor de confusión causante de las discrepancias entre estudios que pretenden evaluar el efecto del tratamiento antirretroviral en el riesgo cardiovascular y la aparición de arteriosclerosis carotídea, ya que los pacientes del grupo *naïve* en ocasiones pueden ser más frecuentemente fumadores que los pacientes del grupo en TAR

y por tanto ser el tabaquismo la causa de que esos pacientes presenten mayor GIM carotídeo, incluso tras ajuste estadístico (Desvarieux M, 2013). En nuestro caso el tabaquismo era más frecuente en el grupo *naïve* que en el grupo en TAR, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (81% vs 57% de fumadores); el tabaquismo se asoció al GIM carotídeo y a la presencia de placa en el estudio.

El tiempo total de exposición al TAR se asoció a arteriosclerosis carotídea subclínica, medida como GIM en ACC y en bifurcación y presencia de placa, tras el ajuste por los factores relevantes cardiovasculares, metabólicos y relacionados con la infección por VIH con un riesgo 8 veces mayor de presentar una placa a partir de 25 meses de exposición y 9 veces a partir de 71 meses de duración de TAR. Todos los tiempos de exposición al TAR se asociaron a GIM y a presencia de placa carotídea: el tiempo de exposición al TAR actual, el tiempo de exposición a ITINAN, el tiempo de exposición a IP y el sumatorio de tiempo con ITIAN. La importancia de la duración del TAR en la presencia de arteriosclerosis subclínica ya había sido reportada en estudios previos. El TAR y el uso de IP (Bernal E, 2011) durante 2 o más años (Sankatsing RR, 2009) producía un aumento relativo del GIM respecto al grupo tratado con ITINAN. El efecto sobre el riesgo cardiovascular de los IP como familia está mediado, al menos en parte, por la dislipemia asociada con el uso de estos fármacos. La duración del tratamiento con IP había mostrado en estudios de cohortes ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cardiopatía isquémica (Holmberg SD, 2002; Mary-Krause M, 2003), otros estudios, en su mayoría retrospectivos y con poco tiempo de seguimiento, han obtenido sin embargo resultados contrapuestos (Klein D, 2002; Bozzette SA, 2003; Bozzette SA, 2008; Currier JS, 2008). A nivel clínico, se ha observado correlación entre el tiempo en TAR y los eventos cardiovasculares por año de exposición a cada grupo de TAR (IP RR 1,11, IC95%1,05-1,17, ITIAN 1,05, IC95%1,01-1,10, ITINAN 1,04 IC95%0,99-1,09) (Islam FM, 2012).

En el análisis de los fármacos antirretrovirales por separado, el tratamiento actual o acumulado con el ITIAN abacavir en nuestro estudio no asoció mayor arteriosclerosis carotídea subclínica medida por ecografía, en contraste con los resultados de la cohorte D.A.D. y del estudio SMART en la que el uso reciente de abacavir conllevaba un aumento significativo en el

riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio (The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study group, 2008; SMART, 2008). Este aumento del riesgo reportado en la literatura con abacavir es controvertido ya que otros estudios no encontraron esta asociación (Cerrato E, 2015). El haber estado alguna vez en tratamiento con el ITIAN didanosina y los meses de exposición a la misma se asociaron en nuestro estudio a mayor GIM en ACC y bifurcación y a la presencia de placa, así como el tener didanosina en el TAR actual se asoció a GIM máximo en bifurcación. Un aumento del riesgo cardiovascular con el uso reciente de didanosina fue reportado en la cohorte D.A.D. (Worm SW, 2010).

Los Inhibidores de la proteasa potenciados mostraron cierta asociación con arteriosclerosis subclínica medida como GIM máximo y medio en ACC y en bifurcación, y la duración de algunos de ellos con la presencia de placa. En un análisis de la cohorte D.A.D., la exposición acumulada a determinados IP (IDV, LPV/r), se relacionó con un mayor riesgo de IAM, que no puede ser exclusivamente justificado por la dislipemia asociada (Worm SW, 2010; Islam FM, 2012). Estos fármacos por su perfil metabólico adverso tienden a evitarse en los regímenes de TAR actuales.

Dado que los pacientes reciben tratamiento con varios fármacos que pueden variar a lo largo de la evolución de la infección por VIH es muy complejo analizar la asociación independiente de cada fármaco con el riesgo cardiovascular o la presencia de arteriosclerosis en este caso.

El estudio fue realizado en el 2007, y hasta ese momento el TAR contenía fármacos con un perfil metabólico más desfavorable, como los inhibidores de la proteasa potenciados; por ello la evaluación carotídea de los pacientes tratados en ese momento arrastraría la “toxicidad” de ese TAR sobre las arterias. Cabe esperar que los nuevos fármacos antirretrovirales utilizados en la actualidad y un mayor conocimiento del riesgo cardiovascular asociado a los pacientes seropositivos con la instauración de las correspondientes medidas de prevención primaria y secundaria en cada caso contribuyan a disminuir el grado de arteriosclerosis en estos pacientes.

Muchos estudios publicados en población con infección por VIH no han mostrado una asociación entre la infección por VIH, el TAR y la arteriosclerosis subclínica. Las diferentes características de las poblaciones a estudio, el diseño de cada estudio, el tamaño muestral,

la duración del seguimiento son algunas de las causas. La variabilidad metodológica del estudio neurosonológico es uno de los factores que influye en la disparidad de resultados entre publicaciones. Las causas implicadas en la variabilidad de medida del GIM carotídeo han sido ya expuestas previamente en la discusión de esta tesis doctoral. En nuestro estudio tomamos el valor bilateral del GIM de ambas carótidas como media después de haber constatado que los valores del lado derecho e izquierdo por separado eran comparables (Tabla 15). No obstante, al realizar el análisis de los valores del GIM en el lado derecho, izquierdo y bilateral por separado sí se observaron diferencias significativas entre el GIM medido en el lado izquierdo y el valor bilateral del GIM (media del lado derecho e izquierdo) y los grupos de tratamiento, mientras que entre el GIM medido en el lado derecho y el grupo de tratamiento no se observaron diferencias (Tabla 26 y 27). Esto es lo que pudo haber ocurrido en algunos de los estudios en población con infección por VIH en los que no encuentran diferencias entre la presencia de arteriosclerosis subclínica carotídea, el TAR y la infección por VIH (Chironi G, 2003; Currier JS, 2005; Kaplan RC, 2008). Si en nuestro estudio sólo hubiésemos medido el lado derecho carotídeo no habiéramos sido capaces de encontrar diferencias. Otro de los parámetros técnicos limitantes podría ser el punto de corte de GIM que algunos estudios consideran patológico (por ejemplo GIM >1,2 mm en Depairon M, 2001); establecer un corte a partir del cual el GIM es patológico es difícil y no permitiría observar diferencias para valores menores de GIM. Otro factor podría ser la comparabilidad de poblaciones a estudio en cuanto a características clínicas o metabólicas, o que fuera una población con poco tiempo en TAR (Mangili A, 2006).

#### Significado clínico de la arteriosclerosis subclínica en la población del estudio

La introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia ha aumentado considerablemente la esperanza de vida de los pacientes con infección por VIH, los cuales experimentarán enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento como el cáncer o la enfermedad cardiovascular, entre otras. La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte no asociada al VIH en pacientes con infección por VIH en Estados Unidos y la segunda en

Europa tras el cáncer y la enfermedad hepática (Stein J, 2014). El riesgo cardiovascular está aumentado en los pacientes con infección VIH sin TAR y en los pacientes con infección por VIH en TAR según un reciente metaanálisis (Islam FM, 2012). En este estudio se observa que el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de los pacientes con infección por VIH que reciben TAR era mayor que en la población no VIH (riesgo relativo (RR) 2, IC 95%1,70-2,37) y mayor que en la pacientes con infección por VIH *naïve* al TAR (RR 1,52, IC 95% 1,35-1,70). Los regímenes de TAR conteniendo IP presentaron mayor RR de enfermedad cardiovascular que los regímenes sin IP (RR 1,41 IC 95%1,20-1,65) (Islam FM, 2012).

Entre 1997 y 2006 se han duplicado los ingresos hospitalarios por ictus en pacientes con infección por VIH en Estados Unidos (Ovbiagele B, 2011), con un aumento de los ictus isquémicos con estabilidad de los ictus hemorrágicos (hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea). La edad media del ictus isquémico en esta población fue la quinta década, mucho menor que en población sin infección por VIH. Otros estudios recientes han demostrado que el riesgo de ictus isquémico está elevado en la pacientes con infección por VIH (Sico JJ, 2015), a pesar del tratamiento actual con fármacos antirretrovirales con mejor perfil lipídico. Las causas del ictus isquémico en los pacientes con infección por VIH incluyen la vasculopatía asociada al VIH, entre la que se encuentra la arteriosclerosis acelerada, infecciones oportunistas o neoplasias, enfermedad cardíaca producida por el VIH y otras causas como estados protrombóticos (Benjamin LA, 2012).

La arteriosclerosis en los pacientes con infección por VIH es un proceso multifactorial, incluyendo la predisposición genética, los factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento antirretroviral (con la insulinresistencia, los cambios en la composición corporal o la alteración del metabolismo lipídico asociado) o la propia infección por VIH.

La arteriosclerosis comienza en la infancia y progresa durante años. La enfermedad cardiovascular sintomática, incluyendo además de la cardiopatía isquémica, la arteriopatía periférica o los ictus isquémicos aterotrombóticos ocurren cuando una placa arteriosclerótica progresa, reduciendo la luz del vaso y produce una hipoperfusión o cuando un trombo se forma en una placa existente y emboliza distalmente. Cuando se produce la enfermedad

cardiovascular sintomática existen estrategias terapéuticas para intentar minimizar los daños y estrategias de prevención secundaria. No obstante la estrategia crucial es la prevención primaria, es decir prevenir la arteriosclerosis sintomática en pacientes que nunca la han presentado, pacientes asintomáticos, que serían candidatos a intervenciones médicas que redujeran la posibilidad de presentar enfermedad cardiovascular. Según el riesgo cardiovascular individual de cada paciente proveniente de variables clínicas del paciente se estratifica la intensidad de la intervención.

La arteriosclerosis carotídea subclínica medida ecográficamente como aumento del grosor de íntima media y la presencia de placa carotídea, refleja el grado de arteriosclerosis en el sistema arterial. Se ha asociado de forma consistente con los factores de riesgo cardiovascular y con cardiopatía isquémica incidente y prevalente, ictus, muerte de causa coronaria o una combinación de dichos eventos. Por todo ello ha sido aceptada y se utiliza como marcador subrogado de riesgo de enfermedad cardiovascular (Vlachopoulos C, 2015; Stein JH, 2008; Touboul PJ, 2015). En la mayoría de los estudios, la capacidad del GIM carotídeo para predecir los eventos cardiovasculares futuros es independiente de los factores de riesgo tradicionales. Estudios que incluyen un gran número de pacientes han demostrado un poder predictivo similar o mayor de eventos cardiovasculares cuando se objetiva la presencia de una placa carotídea (Vlachopoulos C, 2015; Stein JH, 2008).

Según las guías de práctica clínica, la medición del GIM o placas en la arteria carótida se considera razonable realizar en pacientes de riesgo intermedio de enfermedad coronaria en la detección inicial del riesgo cardiovascular (ACC/AHA Guidelines), es decir pacientes con un riesgo a 10 años de infarto agudo de miocardio o muerte por enfermedad coronaria de entre el 6 y el 20% que no tienen enfermedad coronaria establecida o equivalentes de riesgo coronario (Stein JH, 2008). También como método de detección de arteriosclerosis subclínica y guía para la selección e identificación del manejo lipídico de los pacientes (NCEP-ATP III, 2002) o para detectar daño de órgano diana inducido por HTA (Touboul PJ, 2011). Asimismo se podría considerar cuando existe historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz en un familiar de primer grado; en individuos menores de 60 años con alteraciones severas en un solo factor de riesgo que de otra forma no serían candidatos a farmacoterapia; o mujeres



menores de 60 años con al menos dos factores de riesgo cardiovascular (Stein JH, 2008). La presencia de placa carotídea o un GIM mayor o igual al percentil 75 para la edad, sexo y raza del paciente es indicativo de un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y puede significar la necesidad de intervenciones agresivas para la reducción del riesgo (Stein JH, 2008).

Los pacientes con infección por VIH se consideran de riesgo vascular bajo o intermedio evaluados con las escalas habituales de riesgo (Masiá M, 2012), si bien la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular modificables es elevada y la infección por VIH y el TAR condicionan un mayor riesgo cardiovascular. La escala de Framingham ha mostrado infraestimar la presencia de arteriosclerosis en pacientes con infección por VIH (Bernal E, 2011; Serrano-Villar S, 2014). En nuestro estudio los pacientes presentaban una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular modificables, con un riesgo medido por escala de Framingham intermedio-bajo con presencia de arteriosclerosis carotídea subclínica medida mediante GIM carotídeo y presencia de placa, en muchos de ellos presente pese a estar clasificados como bajo riesgo cardiovascular por las escalas habituales.

En nuestra opinión para estudios clínicos de evaluación de riesgo cardiovascular en los que se incluya ecografía, por motivos de tiempo, puede ser suficiente evaluar el GIM carotídeo y la presencia de placa carotídea. En la práctica clínica diaria en el paciente con infección por VIH, cuando se realice el estudio neurosonológico para evaluar su riesgo cardiovascular, el estudio debería incluir todas las arterias extra- e intracraneales. No podríamos afirmar por ejemplo que un paciente que no tiene placas carotídeas y que el GIM carotídeo se encuentre dentro de la normalidad, con bajo riesgo cardiovascular y que el paciente presente una estenosis de la arteria basilar, que pueda ser sintomática en el futuro. Dado que son pacientes asintomáticos, desde el punto de vista neurovascular, también habría que tener en cuenta que no estaría justificado realizar exploraciones que supusieran un riesgo para el paciente sin motivo, como por ejemplo exposición a radiación o exposición a un contraste yodado por una angio-tomografía axial computerizada con contraste o al contraste de una angioresonancia magnética, o exploraciones con baja relación coste-efectividad.

Nuestra propuesta a nivel individual en la práctica clínica sería realizar un estudio neurosonológico completo, con valoración extracraneal e intracraneal del sistema carotídeo y vertebrobasilar en los pacientes con infección por VIH:

- A partir de los 25 meses y sobre todo a partir de los 72 meses de exposición al tratamiento antirretroviral.
- Pacientes con arteriosclerosis coronaria asintomática con múltiples factores de riesgo cardiovascular.
- Pacientes con equivalentes de riesgo cardiovascular:
  - Pacientes con arteriopatía periférica o enfermedad carotídea (accidente isquémico transitorio o ictus aterotrombótico, o estenosis carotídea mayor al 50%) o aneurisma de aorta abdominal.
  - Pacientes diabéticos, tanto Diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2.
- Pacientes que presenten historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz en un familiar de primer grado.
- Pacientes con alteraciones moderadas-severas en un solo factor de riesgo cardiovascular que de otra forma no serían candidatos a farmacoterapia.

Si el estudio es normal (GIM carotídeo menor al percentil 75 para la edad y sexo del paciente y sin placas, estenosis u oclusiones de causa ateromatosa en los segmentos explorados del árbol vascular carotídeo y vertebrobasilar) no se recomienda la repetición del estudio neurosonológico salvo aparición de clínica neurológica.

Si el estudio es patológico encontrándose el GIM aumentado o placas/estenosis, recomendaríamos seguimiento anual tras intensificar el control de los factores de riesgo cardiovascular. Si el estudio presentara una estenosis arterial mayor al 50%, además de la intensificación del control de los factores de riesgo cardiovascular y la introducción de un fármaco antiagregante, como equivalente de riesgo coronario (NCEP-ATP III, 2002), se valoraría según la repercusión en la circulación vascular cerebral, mediante doppler transcraneal. Si una placa condicionara estenosis carotídea hemodinámicamente significativa

(mayor o igual al 70%), precisaría ampliar el estudio del paciente. En primer lugar determinar si la estenosis es sintomática o asintomática, con historia clínica dirigida a descartar clínica neurológica focal transitoria o permanente y con una prueba de imagen cerebral, ya que isquemias “silentes” en ese territorio vascular harían que la estenosis fuera sintomática pese a que el paciente no refiriera sintomatología.

Con los datos clínicos, neurosonológicos y de imagen del parénquima cerebral se ajustaría el tratamiento médico y se decide la indicación de una terapéutica intervencionista (endarterectomía carotídea o angioplastia y stent extra- o intracraneal).

Para una estenosis carotídea asintomática esta indicado el tratamiento médico y la revascularización mediante endarterectomía o tratamiento endovascular mediante angioplastia e implantación de stent. Sólo se recomienda en casos seleccionados en base a factores como edad, comorbilidad, expectativa de vida y riesgo perioperatorio. En este sentido, se podría considerar en varones menores de 75 años con estenosis carotídea entre el 70 y 99%, en centros con un riesgo perioperatorio <3% y una expectativa de vida de al menos 5 años (Fuentes B, 2012).

Si la estenosis fuera sintomática estaría indicada la revascularización en los pacientes con estenosis carotídea 70-99%, con expectativa de vida mayor de 5 años y tasa de morbilidad quirúrgica del centro inferior a 6% (Fuentes B, 2014).

El seguimiento posterior mediante ecografía se realizaría según la técnica de revascularización empleada (en nuestro centro sería a los tres meses, seis meses y posteriormente anual).

#### Limitaciones y fortalezas del estudio

Se trata de un estudio transversal tanto en la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular como para la medición de los parámetros ecográficos. Dado que los efectos de la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral en el paciente a través de los factores de riesgo cardiovascular son acumulativos, lo ideal sería tener datos longitudinales a lo largo del tiempo

para observar su evolución y realizar una correlación longitudinal. No obstante los autores del estudio FRAM (*Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection*), en el que se realizó un seguimiento longitudinal de los pacientes, entre el primer análisis y el segundo del estudio refieren pocos cambios en los parámetros metabólicos a pesar de cambios en el TAR (Grunfeld C, 2009).

La ausencia de grupo control sin infección por VIH sería otra limitación para evaluar el efecto de la infección por VIH. El número de pacientes incluidos y sobre todo el grupo de pacientes con infección por VIH *naïve* al TAR era más bajo que el de pacientes en TAR, ya que el tipo de pacientes en una unidad de enfermedades infecciosas especializada es menor. El diseño observacional transversal evita conclusiones definitivas sobre relación causal, pudiendo sólo mostrar asociaciones

Nuestro estudio tiene fortalezas respecto a otros estudios. Se realizó una exhaustiva selección de pacientes, con una cuidadosa valoración del tiempo y tipo de TAR así como el análisis de cada uno de los fármacos que cada paciente llevó durante todo el tiempo de tratamiento por separado. El diseño del estudio clasifica a los pacientes en pacientes *naïve*, y pacientes en TAR. Dentro del TAR se divide a los pacientes respecto al TAR actual en grupo expuesto a IP y grupo de ITINAN nunca expuestos a IP previamente. El análisis de la exposición previa de cada paciente elimina el factor de confusión asociado a la exposición previa. La mayoría de los estudios previos dividen a los pacientes en función de su TAR actual, que suele considerarse el último TAR estable al menos seis meses, sin tener en cuenta la exposición previa a otros tipos de TAR. Se conoce que la exposición pasada a IP puede condicionar el perfil metabólico del paciente. Ambos grupos de pacientes en TAR están expuestos a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), ya que el TAR de alta eficacia incluye estos fármacos asociados a los IP o a los ITINAN.

Se evaluaron los factores asociados a la infección por VIH como la lipodistrofia, asociada a la insulinresistencia, que no se evalúa en muchos estudios previos. Se evaluaron los factores de riesgo cardiovascular clásicos, emergentes y alteraciones metabólicas. Dentro de las alteraciones metabólicas se controla la insulinresistencia medida basal y por un test dinámico y

no sólo como variable cualitativa. Muchos de los estudios previos evalúan la diabetes mellitus como factor de riesgo cardiovascular; pero en muchos de los estudios previos no se evalúa la presencia de insulinresistencia, o ésta se evalúa solo como variable cualitativa, representando un importante factor de confusión no analizado. Entre los factores metabólicos emergentes se evaluaron el hipogonadismo o la insuficiencia de vitamina D.

El estudio se ha realizado por un equipo multidisciplinar incluyendo a neurólogos, endocrinos, y especialistas en medicina interna-enfermedades infecciosas. Este hecho proporciona calidad al diseño del estudio así como a las mediciones de la ecografía, valoración de parámetros endocrinos como la insulinresistencia o hipogonadismo.

La metodología de la medición de arteriosclerosis carotídeo con ecografía se realiza de forma estandarizada y según las últimas recomendaciones publicadas. La medición del GIM carotídeo y la presencia de placa se realizó por separado en arteria carótida común, bifurcación carotídea y arteria carótida interna ya que cada segmento representa una fisiopatología diferente de la arteriosclerosis. El GIM refleja arteriosclerosis inicial y también otras patologías como hipertensión arterial o envejecimiento normal. La presencia de placa carotídea, que representa un estadio posterior de arteriosclerosis al GIM, es un marcador más exacto de riesgo de incidencia de enfermedad cardiovascular (Inaba Y, 2012). En el estudio se evalúan también exhaustivamente las características ecográficas de las placas que permiten cuantificar el grado de arteriosclerosis.

## CONCLUSIONES



- Los pacientes con infección por VIH analizados en nuestro estudio presentan una elevada prevalencia de arteriosclerosis carotídea subclínica.
- Los pacientes con infección por VIH presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular modificables: tabaquismo, hipertensión arterial, síndrome metabólico, alteración del perfil lipídico y alteración del metabolismo hidrocarbonado. La prevalencia de insuficiencia de vitamina D es también alta y debe tenerse en cuenta.
- La arteriosclerosis carotídea subclínica medida por ecografía como grosor de íntima-media de arteria carótida y la presencia de placa carotídea se asocian a factores de riesgo cardiovascular y a marcadores clínicos de riesgo cardiovascular como la obesidad, síndrome metabólico, PCR ultrasensible elevada y un valor superior de la escala de Framingham en la población del estudio, siendo por tanto un importante marcador subrogado de riesgo cardiovascular en la población con infección por VIH, como lo es en la población general.
- La exposición crónica al tratamiento antirretroviral se asocia a arteriosclerosis carotídea subclínica, sobre todo a partir de los 72 meses de tratamiento antirretroviral. Será preciso realizar las modificaciones necesarias en el tratamiento para elegir los fármacos con efectos metabólicos más favorables.
- El tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa potenciados comporta un mayor riesgo de arteriosclerosis carotídea subclínica.
- Los resultados de nuestro estudio sugieren que las escalas de riesgo cardiovascular utilizadas en la población general infraestiman la presencia de arteriosclerosis carotídea subclínica en población con infección por VIH.
- La medición de arteriosclerosis carotídea subclínica mediante ecografía es una técnica no invasiva a incluir en la evaluación de los pacientes con infección por VIH en la práctica clínica diaria. En pacientes con infección por VIH con factores de riesgo cardiovascular como alteración del perfil lipídico, HTA o prediabetes, o en TAR a partir de los 25 meses de duración del mismo, sería recomendable la realización



de un estudio neurosonológico completo para evaluación del riesgo individual y  
detección de lesiones asintomáticas.

***Conclusions (English)***

- HIV-patients in our study had a high prevalence of subclinical carotid atherosclerosis.
- HIV-patients in our study had a high prevalence of modifiable cardiovascular risk factors: smoking, hypertension, metabolic syndrome, impaired lipid profile and abnormal carbohydrate metabolism. The prevalence of vitamin D insufficiency is also high and should be considered.
- Subclinical carotid atherosclerosis in our study HIV-population measured as carotid intima-media thickness and presence of carotid plaque by carotid ultrasonography associates to cardiovascular risk factors and clinical cardiovascular risk markers such as obesity, metabolic syndrome, high-sensitivity C reactive protein and a higher value in Framingham risk score, being an important surrogate marker of cardiovascular risk in HIV population, as it is in general population.
- Chronic exposure to antiretroviral therapy is associated with subclinical carotid atherosclerosis, especially after 72 months of exposure to antiretroviral therapy. It will be necessary to make necessary modifications in antiretroviral treatment to choose drugs with more favorable metabolic profile.
- Antiretroviral therapy with boosted protease inhibitors associates an increased risk of subclinical carotid atherosclerosis.
- Results of our study suggest that cardiovascular risk scales used in the general population underestimate presence of subclinical carotid atherosclerosis in HIV-patients.
- Measurement of subclinical atherosclerosis by carotid ultrasound is a noninvasive technique to include in the assessment of patients with HIV infection in clinical practice. In HIV-infected patients with cardiovascular risk factors such as impaired lipid profile, hypertension or prediabetes, or from 25 months and specially from 72 months of ART-exposure, it would recommended conducting a comprehensive neurosonological study to evaluate individual risk assessment and to detect asymptomatic vascular lesions.



## BIBLIOGRAFÍA



- Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, Lawaetz H, Christiansen C. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits. *Circ Res*. 1999;84(7):813-9.
- Altisent R, Córdoba R, Martín-Moros JM. [Operative criteria for the prevention of alcoholism]. *Med Clin (Barc)*. 1992 Nov 7;99(15):584-8.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36 Suppl 1:S11-66.
- Anónimo. 1993 Revised Classification System for HIV infection and expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992; 41:1-19.
- Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, McKinlay JB. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):5920-6.
- Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Madrid Nov 2014.
- <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/home.htm>
- (Visitada el 1 Diciembre de 2014)
- Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R, et al. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117: 530-533.

Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:76-89.

Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D, Saag M, Scherzer R, Shlipak M, Tien P; Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(2):121-31.

Badimon JJ, Fuster V, Chesebro JH, Badimon L. Coronary atherosclerosis: a multifactorial disease. *Circulation*. 1993;87(suppl):II3-II16.

Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008;22:841-848.

Baker JV, Peng G, Rapkin J, Krasn D, Reilly C, Cavert WP, et al. Poor initial CD4+ recovery with antiretroviral therapy prolongs immune depletion and increases risk for AIDS and non-AIDS diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008b;48:541-546.

Baker JV, Henry WK, Patel P, Bush TJ, Conley LJ, Mack WJ, et al.; Study to Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Therapy Investigators. Progression of carotid intima-media thickness in a contemporary human immunodeficiency virus cohort. *Clin Infect Dis*. 2011 Oct;53(8):826-35.

Barbaro G, Fisher SD, Lipshultz SE. Pathogenesis of HIV-associated cardiovascular complications *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 115–24.

Barbaro G. HIV infection, highly active antiretroviral therapy and the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2003;60(1):87-95.

Bard RL, Kalsi H, Rubenfire M, Wakefield T, Fex B, Rajagopalan S, Brook RD. Effect of carotid atherosclerosis screening on risk stratification during primary cardiovascular disease prevention. *Am J Cardiol* 2004;93:1030-1032.

- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983, 220: 868-71. <http://amedeo.com/lit.php?id=6189183>.
- Basaria S, Dobs AS. Testosterone making an entry into the cardiometabolic world. *Circulation* 2007;116:2658-2661.
- Benito JM, Gatell JM. Historia natural de la infección por VIH. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. *Manual de SIDA*. 7ª ed. Barcelona: Permanyer; 2007.p.66-79.
- Benjamin LA, Bryer A, Emsley HC, Khoo S, Solomon T, Connor MD. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions. *Lancet neurol*. 2012 oct;11(10):878-90.
- Bernal E, Masia M, Padilla S, Martin-Hidalgo A, Gutierrez F. [Prevalence and characteristics of metabolic syndrome among HIV-infected patients from a mediterranean cohort]. *Med Clin (Barc)* 2007 Feb 10;128(5):172-5.
- Bernal E, Marín I, Muñoz A, Sabán J, Vicente-Vera T, Cano A. High Prevalence of Subclinical Atherosclerotic Disease in Spanish HIV-Infected Patients with Low Cardiovascular Risk. *AIDS Patient Care and STDs*. May 2011, 25(5): 269-272.
- Bitnun A, Sochetti E, Dick P, et al. Insulin Sensitivity and  $\beta$ -cell function in Protease Inhibitor-Treated and  $\beta$ -Naïve Human Immunodeficiency virus-Infected Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:168-174.
- Blümer R, van Ponderen M, Satinen J, Hassink E, Ackermans M, van Agtmael, et al. Zidovudine/lamivudine contributes to insulin resistance within 3 months of starting combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22: 227-236.
- Bongiovanni M, Casana M, Cicconi P, Pisacreta M, Codemo R, Pelucchi M, et al. Predictive factors of vascular intima media thickness in HIV-positive subjects. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(1):195-9.



- Boyd A, Meynard JL, Morand-Joubert L, Michon A, Boccara F, Bastard JP, et al. ; Collaboration in HIV, Inflammation and Cardiovascular Disease Study. Association of residual plasma viremia and intima-media thickness in antiretroviral-treated patients with controlled human immunodeficiency virus infection. *PLoS One*. 2014 Nov 21;9(11):e113876.
- Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;348:702–710.
- Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Phippard A, Cohen D, Scharfstein DO et al. Long-term survival and serious cardiovascular events in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(3):338-341.
- Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, Curtis L, Ait-Khaled M, Bowlin SJ, Hughes SH, Yeo JM, Lapierre DH. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 May 1;51(1):20-8.
- Brown TT, Li X, Cole SR, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2005 Sep 2;19(13):1375-83.
- Calderón Montero A. Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007;7:3H-11H.
- Calmy A, Gayet-Ageron A, Montecucco F, Nguyen A, Mach F, Burger F, Ubolyam S, Carr A, Ruxungham K, Hirschel B, Ananworanich J; STACCATO Study Group. HIV increases markers of cardiovascular risk: results from a randomized, treatment interruption trial. *AIDS*. 2009 May 15;23(8):929-39.

- Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG, HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003; 361:726-735.
- Centers for Disease Control (1981a). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981, 30: 250-2. Volltext: <http://hiv.net/link.php?id=144>.
- Centers for Disease Control (1981b). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981, 30: 305-8.
- Centers for Disease Control (1981c). Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981, 30: 409-10.
- Centers for Disease Control (CDC). Classification system for human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR Mortal Wkly Rep* 1986; 35:334-339.
- Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition form acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Mortal Wkly Rep* 1987; 36 suppl 1: 3-16.
- Cerrato E, Calcagno A, D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Mancone M, Grosso Marra W, et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open Heart*.2015;2:e000174. doi: 10.1136/openhrt-2014-000174.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-494.
- Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Nieto FJ, Shahar E, Rosamond W, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2000;151:478-487.

- Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Nieto FJ, Shahar E, Rosamond W, Evans G. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2000;151:478–487.
- Chen D, Misra A, Garg A. Clinical review 153: Lipodystrophy in Human Immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Endocrin Metab* 2002; 87(11): 4845-4856.
- Chironi G, Escaut L, Gariepy J, Cogny A, Monsuez J, Levenson J, et al. Brief report: carotid intima-media thickness in heavily pretreated HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:490-3.
- Choi AI, Lo JC, Mulligan K, Schnell A, Kalapus SC, Li Y, et al. Association of vitamin D insufficiency with carotid intima-media thickness in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis*. 2011;52:941-4.
- Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG et al. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011b;25:1289–98.
- Cofrancesco J Jr, Whalen JJ 3rd, Dobs AS. Testosterone replacement treatment options for HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;16(4):254-65.
- Cohan GR. HIV-associated hypogonadism. *AIDS Read*. 2006;16(7):341-5, 348, 352-4.
- Cole JW, Pinto AN, Hebel R, Buchholz DW, Earley CJ, Johnson CJ, et al. Acquired immunodeficiency syndrome and the risk of stroke. *Stroke*. 2004;35:51-56.
- Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, de Groot E, Aragonés G, Montero M, et al. HIV-infected patients with lipodystrophy have higher rates of carotid atherosclerosis: the role of monocyte chemoattractant protein-1. *Cytokine*. 2006 Apr;34(1-2):51-5.
- Coll B, Parra S, Alonso-Villaverde C, Aragonés G, Montero M, Camps J, et al. The role of immunity and inflammation in the progression of atherosclerosis in patients with HIV infection. *Stroke*. 2007;38:2477-84.

- Coll B, Alonso-Villaverde C, Masana L. Influence of inflammatory variables on intima-media thickness. *Stroke*. 2008;39:e16.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. on behalf of the SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- Connor MD, Lammie GA, Bell JE, Warlow CP, Simmonds P, Brettle RD. Cerebral infarction in adults AIDS patients. Observations from the Edinburgh IV autopsy cohort. *Stroke*. 2000;31:2117-2126.
- Coplan PM, Nikas A, Japour A, Cormier K, Maradit-Kremers H, Lewis R, et al. Incidence of myocardial infarction in randomized clinical trials of protease inhibitor-based antiretroviral therapy: an analysis of four different protease inhibitors. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2003;19:449–455.
- Cotter BR. Endothelial dysfunction in HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2006;3(3):126-31.
- Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS*. 2011;25:1993–2004.
- Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, Amling CL, Wallace MR. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post-HAART eras: diagnosis, pathogenesis, and management. *AIDS Patient Care STDS*. 2005;19(10):655-71.
- Crum-Cianflone NF, Bavaro M, Hale B, Amling C, Truett A, Brandt C, Pope B, Furtek K, Medina S, Wallace MR. Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21(1):9-19.

- Currier JS, Kendall MA, Zackin R, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, et al. Carotid artery intima-media thickness and HIV infection: traditional risk factors overshadow impact of protease inhibitor exposure. *AIDS*. 2005;19(9): 927-933.
- Currier JS, Kendall MA, Henry WK, Alston-Smith B, Torriani FJ, Tebas P, et al. Progression of carotid artery intima-media thickening in HIV-infected and uninfected adults. *AIDS*. 2007; 21:1137-1145.
- Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation*. 2008; 118(2):e29-e35.
- DAD Study group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008; 371(9622):1417-1426.
- Dalager S, Paaske WP, Kristensen IB, Laurberg JM, Falk E. Artery-Related Differences in Atherosclerosis Expression - Implications for Atherogenesis and Dynamics in Intima-Media Thickness. *Stroke*. 2007;38(10):2698-2705.
- Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C, et al. Study to understand the natural history of HIV and AIDS in the era of effective therapy (SUN) investigators. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis*. 2011;52:396-405.
- De Bray JM, Baud JM, Delanoy P, Camuzat JP, Dehans V, Descamp-Le Chevoir J, Launay JR, Luizy F, Sentou Y, Cales P. Reproducibility in Ultrasonic Characterization of Carotid Plaques. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:273-277.

- De Gaetano Donati K, Rabagliati R, Iacoviello L, Cuda R. HIV infection, HAART, and endothelial adhesion molecules: current perspectives. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:213-22.
- De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109[suppl III]:III-33-III-38.
- De Saint Martin L, Vandhuick O, Guillo P, Bellein V, Bresollete L, Roudaut N, et al. Premature atherosclerosis in HIV positive patients and cumulated time exposure to antiretroviral therapy (SHIVA study). *Atherosclerosis*. 2006;185:361-367.
- Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a metaanalysis. *JAMA*. 2012; 308: 796-803.
- Denarié N, Gariepy J, Chironi G, Massoneau M, Laskri F, Salomon J, et al. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis*. 2000;148(2):297-302.
- Depairon M, Chessex S, Sudre P, Rodondi N, Doser N, Chave JP, et al; Swiss HIV Cohort Study. Premature atherosclerosis in HIV-infected individuals. Focus on protease inhibitor therapy. *AIDS*. 2001;15(3):329-34.
- Desvarieux M, Boccara F, Meynard JL, Bastard JP, Mallat Z, Charbit B, Demmer RT, Haddour N, Fellahi S, Tedgui A, Cohen A, Capeau J, Boyd A, Girard PM. Infection duration and inflammatory imbalance are associated with atherosclerotic risk in HIV-infected never-smokers independent of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013 Oct 23;27(16):2603-14.
- Dobrin PB. Mechanical Factors Associated With the Development of Intimal and Medial Thickening in Vein Grafts Subjected to Arterial Pressure. *Hypertension*. 1995;26:38-43.

- Dockery F, Bulpitt CJ, Donaldson M, Fernandez S, Rajkumar C. The relationship between androgens and arterial stiffness in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:1627–1632.
- Droste DW, Schulte V, Schomacher G, Knapp J, Ringelstein EB. Comparison of automatic intima media thickness measurement and eye balling. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29:307–309.
- Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid Plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. *Stroke.* 1999;30:841-850.
- Eigenbrodt ML, Bursac Z, Tracy RE, Mehta JL, Rose KM, Couper DJ. B-mode ultrasound common carotid artery intima-media thickness and external diameter: cross-sectional and longitudinal associations with carotid atherosclerosis in a large population sample. *Cardiovascular Ultrasound.* 2008; 5;6:10.
- Estrada V, de Villar NG, Larrad MT, López AG, Fernández C, Serrano-Rios M. Long-term metabolic consequences of switching from protease inhibitors to efavirenz in therapy for human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *Clin Infect Dis.* 2002; 35(1): 69-76.
- Estrada V, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, González-Sánchez, de Villar NG, Zabena C, et al. Lipodystrophy and metabolic syndrome in HIV-infected patients treated with antiretroviral therapy. *Metabolism.* 2006 Jul;55(7):940-5.
- Estrada V. Inhibidores de la proteasa. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. *Manual de SIDA.* 7ª ed. Barcelona: Permanyer; 2007. p.197-216.
- Fauci AS. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. *Science.* 1993;262:1011-1018.

- Femia R, Kozacova M, Nannipieri M, Gonzales-Villalpando C, Stern MP, Haffner SM, et al. Carotid intima-media thickness in confirmed prehypertensive subjects: predictors and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2244-2249.
- Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosuad R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:241-8.
- Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis. A point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:177-181.
- Foerch C, Buehler A, von Kegler S, Cister M. Intima media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hipertensión.* 2003; 42:e17
- Foresta C, Caretta N, Lana A, De Toni L, Biagioli A, Ferlin A, Garolla A. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4599-602.
- Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio-Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003;17:1179–1193.
- Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003b;349:1993–2003.
- Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, D'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, et al ; DAD study group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007;356 :1723-1735.



- Freitas P, Carvalho D, Santos AC, Madureira AJ, Martinez E, Pereira J, et al. Carotid intima media thickness is associated with body fat abnormalities in HIV-infected patients. *BMC Infect Dis*. 2014 Jun 23;14:348.
- Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. *Neurología*. 2014;29(3):168—183
- Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (I). Actuación sobre los factores de riesgo y estilo de vida. *Neurología*. 2012;27(9):560—574
- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T cell leukaemia virus in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220(4599):865-7.
- Gan SK, Samaras K, Thomson CH, Kraegen EW, Carr A, Cooper DA, Chisholm DJ. Altered myocellular and abdominal fat partitioning predict disturbance in insulin action in HIV protease inhibitor-related lipodystrophy. *Diabetes*. 2002; 51: 3163-9.
- GEAM, GESIDA, SPNS. Recomendaciones sobre alteraciones metabólicas en pacientes con infección por el VIH. 2008. <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/GesidaBR2008Recomendacionessobrealteracionesmetab%C3%B3licasDic2008.pdf>
- Grupo de expertos del Grupo de estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de sida (GeSIDA). Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH (Febrero 2014). <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014.pdf>

- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160.
- Giallauria F, Milaneschi Y, Tanaka T, Maggio M, Canepa M, Elango P, et al. Arterial stiffness and vitamin D levels: the Baltimore longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3717-23.
- Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR III, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation*. 2000;101:111-16.
- Grinspoon S. Mechanisms and strategies for insulin resistance in acquired immune deficiency syndrome. *CID*. 2003; 37: S85-S90.
- Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2005 Jan 6;352(1):48-62.
- Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C, Currier JS, Scherzer R, Biggs ML, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS*. 2009; 23: 1841-1849.
- Gronholdt ML. Ultrasound and lipoproteins as predictors of lipid-rich, rupture-prone plaques in the carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2-13
- Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*. 2001;104:68-73.
- Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):91-7.

- Handa N, Matsumoto M, Maeda H, Hougaku H, Kamada T. Ischemic Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke*. 1995 Oct;26(10):1781-6.
- Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77:1610–1615.
- Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3632–3639.
- Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014 Jun 1;35(21):1373-81.
- Hennerici M, Meairs S. Imaging arterial wall disease. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(suppl 5):9-20.
- Hernandez-Quero J, Parra J, García F. Principios del tratamiento antirretroviral. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. *Manual de SIDA*. 7ª ed. Barcelona: Permanyer; 2007. p.167-177.
- Holmberg SD, Moorman AC, Williamson JM, Tong TC, Ward DJ, Wood KC et al. Protease inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with HIV-1. *Lancet*. 2002; 360(9347):1747-1748.
- Hollander M, Bots ML, Iglesias del Sol A, Koudstaal PJ, Witteman JCM, Grobbee DE, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly. The Rotterdam Study. *Circulation*. 2002;105:2872-2877.
- Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2003;34: 2367–2372.

- Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke*. 1993;24:1297-1304.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353-73.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30.
- Hollander M, Bots ML, Iglesias del Sol A, Koudstaal PJ, Witteman JCM, Grobbee DE, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly. The Rotterdam Study. *Circulation*. 2002;105:2872-2877.
- Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of Atherosclerosis as Assessed by carotid Intima-Media Thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004;109:1603-1608.
- Hsue PY, Hunt PW, Sinclair E, Bredt B, Franklin A, Killian M, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients is associated with increased cytomegalovirus-specific T-cell responses. *AIDS*. 2006;20:2275-2283.
- Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, Kalapus SC, Hoh R, Ganz P, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2009;23(9):1059-67.
- Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW, Schnell A, Bolger AF, Kalapus SC, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Occurs Preferentially at the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2012 Apr;1(2).

- Hulten E, Mitchell J, Scally J, Gibbs B, Villines TC. HIV positivity, protease inhibitor exposure and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart*. 2009; 95:1826–35.
- Hsue PY, Scherzer R, Hunt PW, Schnell A, Bolger AF, Kalapus SC et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression in HIV-Infected Adults Occurs Preferentially at the Carotid Bifurcation and Is Predicted by Inflammation. *J Am Heart Assoc*. 2012 Apr;1(2). pii: jah3-e000422. doi: 10.1161/JAHA.111.000422.
- Hunt KJ, Evans GW, Folsom AR, Sharrett AR, Chambless LE, Tegeler CH, et al. Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2001;32:1120–1126.
- Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002;23: 934–940.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis, *Atherosclerosis*. 2012; 220: 128-133.
- Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012 Sep;13(8):453-68.
- Jeong SJ, Kim HW, Ku NS, Han SH, Kim CO, Choi JY, Song YG, Kim JM. Clinical factors associated with carotid plaque and intima-medial thickness in HIV-infected patients. *Yonsei Med J*. 2013 Jul;54(4):990-8.
- Jericó C, Knobel H, Montero M, Ordoñez-Llanos J, Guelar A, Gimeno JL, et al. Metabolic syndrome among HIV-infected patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care*. 2005; 28(1):132-7.

- Jericó C, Knobel H, Calvo N, Sorli ML, Guelar A, Gimeno-Bayón JL, et al. Subclinical carotid atherosclerosis in HIV-infected patients. Role of combination antiretroviral therapy. *Stroke*. 2006;37:812-817.
- Johnsen S, Dolan SE, Fitch KV, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, et al. Carotid intimal medial thickness in HIV infected women: effects of protease inhibitor use, cardiac risk factors and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4916-24.
- Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Lochen ML, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke* 2007;38(11):2873-80.
- Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid Plaque compared to intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular diseases. *Current Cardiology Reports* 2009;11:21-27.
- Jones C, Wilson I, Greenberg A, et al. Insulin Resistance in HIV-Infected men and women in the nutrition for Healthy Living Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 202-211.
- Junyent M, Gilabert R, Núñez I, Corbella E, Vela M, Zambón D, et al. Ecografía carotídea en la evaluación de arteriosclerosis preclínica. Distribución de valores del grosor íntima-media y frecuencia de placas de ateroma en una cohorte comunitaria española. *Med Clin (Barc)* 2005;125:770-4.
- Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Pieniazek P, Musialek P, Stopa I, et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness in indicating multi-level atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007;193(2):395-400.

- Kaplan RC, Kingsley LA, Gange SJ, Benning L, Jacobson LP, Lazar J, et al. Low CD4+ T-cell count as a major atherosclerosis risk factor in HIV-infected women and men. *AIDS* 2008;22:1615-1624.
- Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, Kiyama M, Tanigawa T, Yamagishi K, Shimamoto T. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004;35:2788–2794.
- Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection?. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:471–477.
- Lai S, Fishman EK, Lai H, Lai H, Moore R, Cofrancesco J, Pannu H, Tong W, Du J, Bartlett J. Long-Term Cocaine Use and Antiretroviral Therapy Are Associated with Silent Coronary Artery Disease in African Americans with HIV Infection Who Have No Cardiovascular Symptoms. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 15;46:600-610.
- Law MG, Friis-Møller N, El-Sadr WM, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006;7:218-30.
- Ledergerber B, Furrer H, Rickenbach M, Lehmann R, Elzi L, Hirschel B, et al. Swiss HIV Cohort Study. Factors associated with the incidence of type 2 diabetes mellitus in HIV-infected participants in the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:111-9.
- Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, Lo JC, Schwarz JM, Aweeka FT, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 2004; 18: 641-9.
- Lee GA, Rao M, Mulligan K, Lo JC, Aweeka F, Schwarz JM, et al. Effects of ritonavir and amprenavir on insulin sensitivity in volunteers. *AIDS* 2007; 21: 2183-90.

- Leow MKS, Addy CL, Mantzoros CS. Human Immunodeficiency virus/Highly Active Antiretroviral Therapy-Associated Metabolic Syndrome: Clinical Presentation, Pathophysiology, and Therapeutic Strategies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1961-1976.
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the rennin angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110:229-38.
- Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37:87–92.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-467.
- Lorenz MW, Stephan C, Harmjanz A, Staszewski S, Buehler A, Bickel M, et al. Both long-term HIV infection and highly active antiretroviral therapy are independent risk factors for early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:720-726.
- Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen TP, et al.; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012 Jun 2;379(9831):2053-62.
- Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpre KO. [Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]. *Ultraschall Med*. 2003;24(3):162-74. [Artículo en alemán].



- Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, De Wit S, Guaraldi G, Katlama C, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008; 9(2):72-81.
- Maggi P, Serio G, Epifani G, Fiorentino G, Saracino A, Fico C, et al. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000;14:F123–F128.
- Maggi P, Lillo A, Perilli F, Maserati R, Chiriani A; PREVALEAT group. Colour-Doppler ultrasonography of carotid vessels in patients treated with antiretroviral therapy: a comparative study. *AIDS* 2004;18(7):1023-8.
- Maggi P, Maserati R, Antonelli G. Atherosclerosis in HIV patients: a new face for an old disease?. *AIDS Rev* 2006;8(4):204-9.
- Maggi P, Perilli F, Lillo A, Carito V, Epfani G, Bellacosa C, et al. An ultrasound-based comparative study on carotid plaques in HIV-positive patients vs. atherosclerotic and arteritis patients: atherosclerotic or inflammatory lesions?. *Coron Artery Dis* 2007; 18(1):23-29.
- Maggi P, Perilli F, Lillo A, Gargiulo M, Ferraro S, Grisorio B, et al. Rapid progression of carotid lesions in HAART-treated HIV-1 patients. *Atherosclerosis* 2007b; 192:407-412.
- Maggi P, Quirino T, Ricci E, De Socio GV, Gadaleta A, Ingrassia F, et al. Cardiovascular risk assessment in antiretroviral-naïve HIV patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2009 Oct;23(10):809-13.
- Mäkinen J, Jarvisalo MJ, Pöllänen P, Perheentupa A, Irjala K, Koskenvuo M, Mäkinen J, Huhtaniemi I, Raitakari OT. Increased carotid atherosclerosis in andropausal middle-aged men. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1603–8.

- Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Jones TH, Channer KS. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis: immunomodulation and influence upon plaque development and stability. *J Endocrinol.* 2003;178:373–380.
- Mangili A, Gerrior J, Tang AM, O’Leary DH, Polak JK, Schaefer EJ, et al. Risk of cardiovascular disease in a cohort of HIV-infected adults: a study using carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score. *CID* 2006;43: 1482-9.
- Mangili A, Polak JF, Skinner SC, Gerrior J, Sheehan H, Harrington A, et al. HIV infection and progression of carotid and coronary atherosclerosis: the CARE study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Oct 1;58(2):148-53.
- Marrugat J, D’Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, Solanas P, Cerdón F, Ramos R, Sala J, Masiá R, Kannel WB. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003 Aug;57(8):634-8.
- Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17:2479-2486.
- Masiá-Canuto M, Bernal-Morell E, Gutiérrez-Rodero F. Alteraciones lipídicas y riesgo cardiovascular asociado a la terapia antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:637-48.
- Mathiesen EB, Bonaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the Tromso study. *Circulation* 2001;103:2171-2175.

- Masiá M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, López-Aldequer J, López M, Segura F, et al. Riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. Cohorte CoRIS, 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(9):517-527.
- Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:637-47.
- Matsuzawa YM, Funahashi T, Kihara, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Medicine* 2004; 24: 29–34.
- Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2572-2581.
- Mercie P, Thiebaut R, Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives M, Morlat P, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in HIV-1 infected patients using carotid-intima media thickness measurement. *Ann Med* 2002;34:55-63.
- Mercie P, Thiebaut R, Aurillac-Lavignolle V, Pellegrin JL, Yvorra-Vives MC, Cipriano C, et al. Carotid intima-media thickness is slightly increased over time in HIV-1 infected patients. *HIV Medicine* 2005;6:380-387.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España. Datos disponibles en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/NotaTecnica2011-12.pdf>
- Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin, J, M Antunes F, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002; 16: 1663-1671.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*. 2003; 289: 76-9.

- Mondy KE, de las Fuentes L, Waggoner A, Onen NF, Bop CS, Lassa-Claxton S, et al. Insulin resistance predicts endothelial dysfunction and cardiovascular risk in HIV-infected persons on long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008; 22:849-856.
- Moreno-Pérez O, Escoín C, Serna-Candel C, Portilla J, Boix V, Alfayate R, et al. The determination of total testosterone and free testosterone (RIA) are not applicable to the evaluation of gonadal function in HIV-infected males. *J Sex Med*. 2010 Aug;7(8):2873-83.
- Moyle G. Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune defic Syndr*. 2007; 45: S19-S26.
- Muller M, van den Beld AW, Bots ML, Grobbee DE, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and progression of carotid atherosclerosis in elderly men. *Circulation* 2004;109:2074–9.
- Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. Swiss HIV Cohort Study. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS*. 2010;24:1127-34.
- Murakami S, Otsuka K, Hotta N, Yamanaka G, Kubo Y, Matsuoka O, et al. Common carotid intima-media thickness is predictive of all-cause and cardiovascular mortality in elderly community-dwelling people: Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study. *Biomed Pharmacother*. 2005 Oct;59 Suppl 1:S49-53.
- Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Oct;7(10):1025-38.
- Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M, Shimizu Y, Hashimoto H, Yamagami H, et al. Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtype. *Stroke*. 2001; 32:1780-1785.

- Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 13;55(15):1600-7.
- Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *European Heart Journal*. 2012; 33, 183-190.
- NCEP-ATPIII. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
- Noor MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Halvorsen RA, Schambelan M, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS*. 2001; 15(7): F11-8.
- Noor MA, Flint OP, Maac JF and Parkera RA. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS*. 2006, 20:1813-1821.
- Ovbiagele B, Nath A. Increasing incidence of ischemic stroke in patients with HIV infection. *Neurology*. 2011 Feb 1;76(5):444-50.
- Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Inf Dis* 2007; 7:787-96.
- Oh J, Weng S, Felton SK, Bhandare S, Riek A, Butler B, et al. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2009;120:687-98.

- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14 –22.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, Tracy R, Gardin JM, Price TR, Furberg CD. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke*. 1996;27:224 –231.
- Owens GK, Schwartz SM. Alterations in vascular smooth muscle mass in the spontaneously hypertensive rat. Role of cellular hypertrophy, hyperploidy and hyperplasia. *Circ Res* 1982;51:280-9.
- Palacios R, Merchante N, Macías J, González M, Castillo J, Ruiz J, et al. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naïve HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2006; 11: 529-35.
- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización 2010). Disponible en:  
[http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2010/gesidadcyrc2010\\_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf](http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2010/gesidadcyrc2010_DocconsensoTARGESIDA-PNS-verpc.pdf)
- Panel de de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31: 602e1–3e98.

Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización 2014). Disponible en:

<http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>

Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993;328:327-335.

Panayiotou AG, Kouis P, Griffin M, Nicolaidis AN. Comparison between insulin resistance indices and carotid and femoral atherosclerosis: a cross-sectional population study. *Int Angiol.* 2015 Feb 12. [Epub ahead of print]

Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart.* 2012; 98: 177e184.

Petersen KF, Shulman GI. Etiology of insulin resistance. *Am J Med.* 2006;119:S10-6.

Petrosillo N, Cicalini S. Smoking and HIV: time for a change? *BMC Med.* 2013;11:16.

Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406.

Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, et al. Hypoechoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older: Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1998; 208:649-654.

- Polak JF, Person SD, Wei GS, Godreau A, Jacobs DR Jr, Harrington A, Sidney S, O'Leary DH. Segment-specific associations of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Stroke* 2010;41(1):9-15.
- Poli G, Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1993; 17:S224-S229.
- Portilla J, Moreno-Pérez O, Serna-Candel C, Escoín C, Alfayate R, Reus S, et al. Vitamin D insufficiency and subclinical atherosclerosis in non-diabetic males living with HIV. *J Int AIDS Soc*. 2014 May 13;17:18945.
- Puchner S, Reiter M, Baros, C, Minar E, Lammer J, Bucek RA. Assessment of intima-media thickness of carotid arteries: evaluation of an automated computer software. *Neuroradiology*. 2008; 50:849-853.
- Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinaemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22 year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation*. 1998; 98: 398-404.
- Rabinstein AA. Stroke in HIV-infected patients: a clinical perspective. *Cerebrovasc Dis* 2003;15(1-2):37-44.
- Rasmussen LD, Engsig FN, Christensen H, Gerstoft J, Kronborg G, Pedersen C, Obel N. Risk of cerebrovascular events in persons with and without HIV: a Danish nationwide population-based cohort study. *AIDS*. 2011 Aug 24; 25(13):1637-46.
- Regina G, Impedovo G, Angiletta D, Martiradonna F, Lillo A, Perilla F, et al. Surgical experience with carotid stenosis in young HIV-1 positive patients under antiretroviral therapy: an emerging problem?. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:167.



- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Lalloo UG, Murphy RL, Swindells S, Havlir D, Mellors JW; AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008 May 15;358(20):2095-106.
- Rietschel P, Corcoran C, Stanley T, Basgoz N, Klibanski A, Grinspoon S. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1240-4.
- Rodés B, Holguín A. Retrovirus humanos y subtipos de VIH. En: Soriano V, González-Lahoz J, editores. *Manual de SIDA*. 7ª ed. Barcelona: Permanyer; 2007.p.1-19.
- Rodger AJ, Fox Z, Lundgren JD, Kuller LH, Boesecke C, Gey D, Skoutelis A, Goetz MB, Phillips AN; INSIGHT Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. Activation and coagulation biomarkers are independent predictors of the development of opportunistic disease in patients with HIV infection. *J Infect Dis* 2009 Sep 15;200(6):973-83.
- Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364:248\_54.
- Rosfors S, Hallerstam S, Jensen-Urstad K, Zetterling M, Carlstrom C. Relationship between intima-media thickness in the common carotid artery and atherosclerosis in the carotid bifurcation. *Stroke* 1998;29:1378-1382.
- Ross AC, Judd S, Kumari M, Hileman C, Storer N, Labbato D, et al. Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals. *Antivir Ther*. 2011;16:555\_63.
- Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 2005a;257:430–437.

- Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis* 2005b;179:325–331.
- Rothwell PM. Carotid artery disease and the risk of ischaemic stroke and coronary vascular events. *Cerebrovasc Dis* 2000;10 Suppl 5:21-33.
- Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events. The Northern Manhattan Study. *Neurology* 2008;70:1200-1207
- Sabeti S, Schlager O, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Dick P, et al. Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high risk patients. *Stroke* 2007;38:2887-2894.
- Sabin CA. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? *BMC Medicine* 2013; 11:251
- Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS*. 1999;13(18):2493-505.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87:II-56–II-65.
- Samaras K, Emery S, Wand H, Cooper D, Law M and Carr A. Prevalence of metabolic Syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using International Diabetes Foundation and Adult Treatment Panel III Criteria. *Diabetes Care* 2007; 30: 113-119.
- Serrano-Villar S, Estrada V, Gómez-Garre D, Ávila M, Fuentes-Ferrer M, San RJ, et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Jun;21(6):739-48.

- Sankatsing RR, Wit FW, Vogel M, de Groot E, Brinkman K, Rockstroh JK, et al. Increased carotid intima-media thickness in HIV patients treated with protease inhibitors as compared to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Atherosclerosis* 2009; 202:589-95.
- Seçil M, Altay C, Gülcü A, Çeçe H, Yigit Góktay A, Dicle O. Automated measurements of intima-media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software. *Diagn Interv Radiology* 2005; 11:105-108.
- Seidell JC, Björntorp P, Sjöström L, Kvist H, Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*. 1990;39(9):897-901.
- Seminari E, Pan A, Voltini G, Carnevale G, Maserati R, Minoli L, et al. Assessment of atherosclerosis using carotid ultrasonography in a cohort of HIV-positive patients treated with protease inhibitors. *Atherosclerosis* 2002;162:433-8.
- Shlay JC, Visnegarwala F, Bartsch G, Wang J, Peng G, El-Sadr WM, et al. Body composition and metabolic changes in antiretroviral-naïve patients randomized to didanosine and stavudine vs. abacavir and lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(2):147-155.
- Sico JJ, Chang CC, So-Armah K, Justice AC, Hylek E, Skanderson M, et al.; Veterans Aging Cohort Study. HIV status and the risk of ischemic stroke among men. *Neurology*. 2015 May 12;84(19):1933-40.
- Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V, Joubert E, Papoz L, Eschwege E. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):682-5.
- Smith SC, Greenland P, Grundy SM. Prevention Conference: identifying the high-risk patient for primary prevention. Executive Summary. *Circulation* 2000; 101: 111-6.

- Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, Hackam DG, Galil G, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002;33:2916-2922.
- Stalenhoef AF, de Graaf J. Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL. *Curr Opin Lipidol*. 2008 Aug;19(4):355-61.
- Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, McBride PE, Wiebe DA, Otvos JD, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:57-62.
- Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol* 2004;27:388-392.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Feb;21(2):93-111;
- Stein JH, Currier JS, Hsue PY. Arterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection: what has imaging taught us?. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(5):515-525.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-96.
- SMART/INSIGHT. Strategies for Management of antiretroviral therapy/INSIGHT; DAD Study groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS*. 2008; 22 (14): F17-F24.

- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1133-44.
- Suárez C, Lozano FS, coordinadores, Bellmunt S, Camafort M, Díaz S, Mancera J, Carrasco E, Lobos JM. Documento de consenso multidisciplinar en torno a la enfermedad arterial periférica. 1.<sup>a</sup> ed. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2012
- Svartberg J, von Mühlen D, Mathiesen E, Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E. Low testosterone levels are associated with carotid atherosclerosis in men. *J Intern Med.* 2006;259:576–82.
- Tadokoro Y, Sakaguchi M, Yamagami H, Okazaki S, Furukado S, Matsumoto M, Miwa K, Yagita Y, Mochizuki H, Kitagawa K. Echogenicity of medium-to-large carotid plaques predicts future vascular events. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(5):354-61.
- Tattersall MC, Gassett A, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, et al. Predictors of carotid thickness and plaque progression during a decade: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke.* 2014 Nov;45(11):3257-62.
- Thomas DM, Divakaran S, Villines TC, Nasir K, Shah NR, Slim AM, et al. Management of Coronary Artery Calcium and Coronary CTA Findings. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* 2015;8(6):18.
- Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Levine AM, Cohen M, DeHovitz J, Young M, Justman JE. Antiretroviral therapy exposure and incidence of diabetes mellitus in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS* 2007; 21(13): 1739-45.
- Tipping B, de Villiers L, Wainwright H, Candy S, Bryer A. Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Dec;78(12):1320-4.

- Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrin Metab.* 2007; 92:2506-12.
- Triant VA, Meigs JB, Grinspoon SK. Association of C-reactive protein and HIV infection with acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Jul 1;51(3):268-73.
- Triant VA. Epidemiology of coronary Heart Disease in HIV patients. *Rev Cardiovasc Med.* 2014;15(01):S1-S8.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:75-80.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004-2006-2011). *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:290-296.
- Touboul PJ, Labreuche J, Bruckert E, Schargrodsky H, Prati P, Tositto A, Hernandez-Hernandez R, Woo KS, Silva H, Vicaute E, Amarenco P. HDL-C, triglycerides and carotid IMT: a meta-analysis of 21,000 patients with automated edge detection IMT measurement. *Atherosclerosis.* 2014;232(1):65-71.
- Touboul PJ. Intima-Media Thickness of Carotid arteries. *Front Neurol Neurosci.* 2015;36:31-39.
- Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelsohn ME, Wise PM. Complex Actions of Sex Steroids in Adipose Tissue, the Cardiovascular System, and Brain: Insights from Basic Science and Clinical Studies. *Endocr Rev.* 2006;27(6):575–605.

UNAIDS/WHO. 2013 y 2012. AIDS epidemiological update. Disponible en <http://www.unaids.org>. Noviembre 2013.

[http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf)

[http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120\\_UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2012\\_with\\_annexes\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_with_annexes_en.pdf)

Van Den Bout-Van Den Beukel CJ, Fievez L, Michels M, Sweep FC, Hermus AR, Bosch ME, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:1375-82.

Van Wijk JPH, de Koning EJP, Castro Cabezas M, Joven J, Roodt J, Rabelink TJ. Functional and structural markers of atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Am Cardiol* 2006;47:1117-23.

Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003;108(17):2054-9.

Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002; 105:546-549.

Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3666-3672.

Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, et al. EuroSIDA Study Group. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2011;25:1305-15.

- Villar F, Banegas JR, Donado JM, Rodríguez F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), 2007.
- Virmani R, Frank D, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1262-75
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015 May 16;241(2):507-532.
- Wikstrand J. Methodological considerations of ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness and lumen diameter. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007 Nov;27(6):341-5.
- Willeit P, Thompson SG, Agewall S, Bergström G, Bickel H, Catapano AL, et al.; for the PROG-IMT study group. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Nov 21. pii: 2047487314560664. [Epub ahead of print]
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H and Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97: 1837–1847.
- Woerle HJ, Mariuz PR, Meyer C, Reichman PC, Popa EM, Dostou JM, et al. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes.* 2003; 52(4): 918-925 .



- Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005;353:999–1007.
- Worm SW, De Wit S, Weber R, Sabin CA, Reiss P, El-Sadr W, et al. Diabetes mellitus, pre-existing coronary heart disease, and the risk of subsequent coronary heart disease events in patients infected with human immunodeficiency virus: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D Study). *Circulation*. 2009 Feb 17;119(6):805-11.
- Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis*. 2010;201(3):318-30.
- Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2006;186:20-8.
- Yki-Järvinen H. Insulin resistance and endothelial dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003; 17: 411-430.
- Yki-Järvinen H, Westerbacka J. The fatty liver and insulin resistance. *Curr Mol Med*. 2005;5:287-95.
- Ziegelbauer K, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M, Lorenz MW. Clinical usefulness of carotid ultrasound to improve stroke risk assessment: ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Oct;20(5):837-43.

Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:621-9.



# 9

## ANEXOS



## Consentimiento informado

Consentimiento informado	
<p><b>Naturaleza y finalidad del estudio:</b></p> <p>Este impreso contiene una explicación completa del estudio al que se le ha invitado a participar y el consentimiento que deberá firmar si decide participar.</p> <p>Le pedimos que participe en el estudio que se va a realizar en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Sección de Endocrinología, para evaluar la repercusión del tratamiento antirretroviral en el metabolismo de la glucosa y su papel como factor de desarrollo de enfermedad cardiovascular.</p>	
<p><b>Procedimientos:</b></p> <p>Se le realizará exploración física completa, medidas corporales, toma de tensión arterial, impedanciometría (medición de composición corporal de forma no invasiva, tipo "báscula"), estudio de arteriosclerosis en arterias del cuello (mediante técnica ecográfica), analítica general previa a la realización del Test de tolerancia intravenosa a la glucosa con modelo de homeostasis. Este último consiste en la administración intravenosa de una cantidad estandarizada de glucosa con colocación de acceso venoso y extracciones sanguíneas seriadas, con una duración aproximada de 150 minutos.</p>	
<p><b>Duración esperada del estudio y número de pacientes que se espera que participen:</b></p> <p>Su participación en el estudio durará tres o cuatro días (flexibilidad de horarios).</p> <p>En este estudio se incluirán 136 personas aproximadamente.</p>	
<p><b>Posibles efectos secundarios, riesgos, molestias:</b> mínimos, los derivados de la extracción sanguínea y canalización de acceso venoso.</p>	
<p><b>Nota adicional</b></p> <p>El facultativo que le atiende le permitirá realizar todas las observaciones y le aclarará todas las dudas que le plantee informándole con un lenguaje claro y sencillo.</p>	
<p><b>Alternativas a la participación en este estudio. Retirada del estudio:</b></p> <p>La decisión de participar en este estudio es suya. Puede decidir no participar o abandonar el estudio en cualquier momento. No perderá ningún beneficio a los que de otro modo tendría derecho. Su decisión no afectará a su atención médica futura.</p>	
<p><b>Consentimiento</b></p> <p>Yo, (nombre, apellidos en Mayúscula)</p> <p>_____</p>	
<p><input type="checkbox"/> He leído la hoja de información que se me ha entregado.</p> <p><input type="checkbox"/> He podido hacer preguntas sobre el estudio.</p> <p><input type="checkbox"/> He recibido suficiente información sobre el estudio.</p> <p><input type="checkbox"/> He hablado con (nombre del investigador) _____</p> <p><input type="checkbox"/> Comprendo que mi participación es voluntaria.</p> <p><input type="checkbox"/> Comprendo que puedo retirarme del estudio: 1. Cuando quiera, 2. Sin tener que dar explicaciones, 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.</p>	
<p>Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y recibiré una copia de este impreso de consentimiento firmado.</p>	
<p>PACIENTE (debe firmar y fechar este impreso de su puño y letra)</p>	
<p>Firma: _____</p>	<p>Fecha: _____</p>
<p>INVESTIGADOR</p>	
<p>Firma: _____</p>	<p>Fecha: _____</p>

## **Publicaciones realizadas durante la realización de la tesis**

### **Publicaciones en revistas**

Vitamin D insufficiency and subclinical atherosclerosis in non-diabetic males living with HIV. Portilla J, Moreno-Pérez O, Serna-Candel C, Escoín C, Alfayate R, Reus S, Merino E, Boix V, Giner L, Sánchez-Payá J, Picó A. J Int AIDS Soc. 2014 May 13;17:18945.

Risk factors for sexual and erectile dysfunction in HIV-infected men: the role of protease inhibitors. Moreno-Pérez O, Escoín C, Serna-Candel C, Picó A, Alfayate R, Merino E, Reus S, Boix V, Sanchez-Paya J, Portilla J. AIDS. 2010 Jan 16;24(2):255-64.

The determination of total testosterone and free testosterone (RIA) are not applicable to the evaluation of gonadal function in HIV-infected males. Moreno-Pérez O, Escoín C, Serna-Candel C, Portilla J, Boix V, Alfayate R, González-Sánchez V, Mauri M, Sánchez-Payá J, Picó A. J Sex Med. 2010 Aug;7(8):2873-83.

Enfermedad vascular carotídea e infección por VIH[Carotid artery disease and human immunodeficiency virus (HIV) infection.]. Serna-Candel C, Portilla-Sogorb J, Matías-Guiu J. Neurologia. 2009 Jun; 24(5):318-30.

### **Comunicaciones a congresos:**

Vitamin D deficiency, lipid profile, adipokines, intrahepatic lipids and intima-media thickness in men with HIV infection. ENDO 2011: The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting & Expo. Boston 4-7 June 2011.

Prevalencia y factores de riesgo de déficit de vitamina D (DVD) en varones con infección por VIH de una ciudad mediterránea. Óscar Moreno-Pérez, Carmen Serna-Candel, Corina Escoin, Esperanza Merino, Sergio Reus, Vicente Boix, Rocio Alfayate, Monserrat Mauri, Antonio Pico-Alfonso, Livia Giner, Joaquín Portilla. XV Congreso SEIMC, celebrado en Málaga durante los días 1-4 junio 2011. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

El tratamiento antirretroviral se asocia a placas carotídeas precoces en varones con infección por VIH. Serna-Candel, Carmen; Moreno-Pérez, Oscar; Escoín, Corina; Sampedro, Arturo; Gil, Alberto; Lopez-Ibor, Luis; Leiva, Carlos; Portilla, Joaquin; Matías-Guiu, Jorge. LXI Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona 17 al 21 Noviembre de 2009.

El tratamiento antiretroviral (TAR) se asocia a presencia de placas ateroscleróticas carotídeas en varones con infección por VIH. C. Serna Candel, O. Moreno Pérez, C. Escoín Pérez, E. Merino De Lucas, S. Reus Bañuls, V. Boix Martínez, C. Leiva, J. Matías-Guiu, J. Portilla Sogorb. I Congreso Nacional de GESIDA. Madrid, 21-24 de octubre de 2009.

Antiretroviral treatment is associated with subclinical carotid atherosclerosis in HIV infected male. Serna-Candel C, Moreno-Pérez O, Escoin C, Matías-Guiu J, Boix V, Reus S, Leiva C, Merino E, Picó A, Portilla J. 19th European Stroke Conference. Estocolmo 26-29 Mayo 09

Carotid intima-media thickness and plaques in HIV infected men: association with antiretroviral treatment. Serna-Candel C, Moreno-Pérez O, Escoin C, Moltó-Jordá JM, Portilla J, Matías-Guiu J. 14th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Riga, 23-25 Mayo 09

Cerebral vasomotor reactivity in HIV infection. C Serna Candel, JM moltó jordá, O Moreno Perez, C Escoin, Cleiva, J Portilla, Matías-Guiu J. 14th Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. Riga, 23-25 Mayo 2009



Erectile dysfunction among HIV-infected men is associated with protease inhibitor containing HAART. Oscar Moreno-Perez, Corina Escoin, Carmen Serna-Candel, Nieves Arias, Rocio Alfayate, Vicente Boix, Esperanza Merino, Joaquin Portilla, Antonio Pico. 11th European Congress of Endocrinology. Istanbul, Turkey 25-29 April 2009.

Calculated free testosterone as 'gold standard' for diagnosis of hypogonadism among HIV-infected men. Oscar Moreno-Perez, Corina Escoin, Carmen Serna-Candel, Nieves Arias, Victor Gonzalez, Rocio Alfayate, Sergio Reus, Montserrat Mauri, Joaquin Portilla, Antonio Pico. 11th European Congress of Endocrinology. Istanbul, Turkey 25-29 April 2009.

Empleo de la testosterona libre calculada para el diagnóstico de hipogonadismo en varones con infección por VIH. Factores de riesgo de disfunción del eje gonadal. Oscar Moreno-Perez, Corina Escoín, Carmen Serna-Candel, Víctor González, Nieves Arias, Rocío Alfayate, Montserrat Mauri, Vicente Boix, Antonio Picó, Joaquin Portilla. 51 congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Zaragoza, 20-22 Mayo 2009.

Utilidad de la testosterona total, testosterona libre, y cuestionarios de despistaje para el diagnóstico de hipogonadismo en varones con infección por VIH. Oscar Moreno-Perez, Corina Escoín, Carmen Serna-Candel, Víctor González, Nieves Arias, Ruth Sánchez-Ortiga, Miriam Sánchez-Pacheco, Esperanza Merino, Antonio Picó, Joaquin Portilla. 51 congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Zaragoza, 20-22 Mayo 2009.

Disfunción eréctil y sexual en varones con infección por VIH. Influencia del tratamiento antirretroviral, del estado anímico y la lipodistrofia. Oscar Moreno-Perez, Corina Escoín, Carmen Serna-Candel, Nieves Arias, Esperanza Merino, Sergio Reus, Vicente Boix, Rocío Alfayate, Antonio Picó, Joaquin Portilla. 51 congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Zaragoza, 20-22 Mayo 2009.

Factores asociados a disfunción eréctil (DE) y disfunción sexual (DS) en varones infectados por el VIH. O. Moreno Pérez, C. Escoín Pérez, C Serna Candel, N Arias Mendoza, E Merino de Lucas, S Reus Bañuls, V. Boix Martínez, R Alfayate Guerra, A Picó Alfonso, J Portilla Sogorb. I Congreso Nacional de GESIDA. Madrid, 21-24 de octubre de 2009.

